

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn

**Prognostischer Wert der O-(2-¹⁸F-Fluoroethyl)-L-Tyrosin
Positronen-Emissions-Tomographie sowie der
Magnetresonanztomographie bei Gliomen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität in München

vorgelegt von
Markéta Sosnová
aus Pilsen

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Jörg-Christian Tonn

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Sibylle Ziegler

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv.-Doz. Dr. Bogdana Suchorska

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2021

Eidesstattliche Versicherung

Sosnová, Markéta

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Prognostischer Wert der O-(2-¹⁸F-Fluoroethyl)-L-Tyrosin Positronen-Emissions-Tomographie sowie der Magnetresonanztomographie bei Gliomen“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

St. Gallen, 12.11.2021
Ort, Datum

Markéta Sosnová
Unterschrift Doktorandin/Doktorand

**Meinen Großeltern
Helence a Vladislavovi**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Gliome	1
1.2 Einteilung der Gliome nach der Revision der Klassifikation von 2016.....	2
1.3 Diagnosestellung	6
1.4 Therapie	7
1.4.1 Resektion	7
1.4.2 Chemotherapie	8
1.4.3 Strahlentherapie (Radiotherapie).....	10
1.4.4 Therapie beim Rezidiv	11
1.5 Prognose	12
1.6 Stellenwert der Bildgebung.....	13
1.6.1 Magnetresonanztomographie	13
1.6.1.1 Gliome in verschiedenen MRT-Sequenzen	13
1.6.1.2 MRT bei Beurteilung des Krankheitsverlaufs.....	14
1.6.1.3 Limitationen.....	16
1.6.2 Positronen-Emissions-Tomographie.....	17
1.6.2.1 Die wichtigsten Radiopharmaka	18
1.6.2.2 ¹⁸ Fluor-Ethyl-Tyrosin-Positronen-Emissions-Tomographie (¹⁸ F-FET-PET)	19
1.7. Zielsetzung.....	21
2. Material und Methoden.....	22
2.1 Hintergrund.....	22
2.2 Patientenkollektiv	22
2.3 Untersuchungsablauf	22
2.4 MRT- und ¹⁸ F-FET-PET-Bildgebung	23
2.4.1 MRT-Auswertung.....	23
2.4.2 ¹⁸ F-FET-PET-Auswertung.....	24
2.5 Statistische Auswertung	26
3. Ergebnisse.....	27
3.1 Patientenkollektiv.....	27
3.2 Volumenanalyse und Mustercharakterisierung	30
3.2.1 Volumenmusteranalyse ¹⁸ F-FET/T ₂	34
3.2.2 Klinischer Verlauf in Abhängigkeit der Volumenmuster	39
3.3 Volumenmuster in der Glioblastomkohorte	45
3.3.1 Patientencharakteristika	45
3.3.2 Volumenmusteranalyse	45
3.3.3 Radiotherapie und Volumenmuster bei Glioblastompatienten.....	52
3.3.4 Volumenverteilung in Abhängigkeit des ¹⁸ F-FET Schwellenwertes	54
3.3.4.1 T ₁ + ¹⁸ F-FET-PET	54
3.3.4.2 T ₂ + ¹⁸ F-FET-PET	58
4. Diskussion.....	61
4.1 Volumenbestimmung im MRT und ¹⁸ F-FET-PET	61
4.2 Überlappungsvolumina in der Glioblastomkohorte.....	63
4.3. Fazit.....	66
5. Zusammenfassung	68

<u>6.</u>	<u>Literaturverzeichnis.....</u>	<u>70</u>
<u>7.</u>	<u>Tabellenverzeichnis.....</u>	<u>79</u>
<u>8.</u>	<u>Abbildungsverzeichnis.....</u>	<u>80</u>
<u>9.</u>	<u>Abkürzungsverzeichnis.....</u>	<u>82</u>
<u>10.</u>	<u>Danksagung.....</u>	<u>84</u>

1. Einleitung

1.1 Gliome

Gliome sind die zweithäufigsten primären Hirntumoren mit einer jährlichen Inzidenz von 6 Fällen pro 100.000 Einwohner¹, somit belegen sie Platz 16 der malignen Erkrankungen europaweit.² Es zeigt sich eine steigende Inzidenz mit zunehmendem Alter (19/100.000/Jahr im 70.– 80. Lebensjahr).³

Sie gehen von Gliazellen aus, dem Stütz- und Bindegewebe des zentralen Nervensystems.

Gliome werden nach der World Health Organization (WHO) Klassifikation für Tumoren des zentralen Nervensystems von 2016 in vier Grade eingeteilt.⁴ Diese Einteilung basiert nicht mehr nur auf histopathologischen Kriterien, sondern neu auch vermehrt auf molekulargenetischen Parametern. Zu diesen gehören beispielsweise der Nachweis einer Mutation in den Isocitrat-Dehydrogenase-Genen 1 und 2 (*IDH1/2*-Mutation) oder eines kombinierten Allelverlustes auf den Chromosomenarmen 1p und 19q (1p/19q-Kodeletion). Die klinische Präsentation ist oft unspezifisch: Es können in Abhängigkeit der Lage des Tumors entsprechende fokale neurologische Defizite (zum Beispiel Aphasie, Hemiparese, Gangataxie), epileptische Anfälle oder Zeichen von erhöhtem Hirndruck (zum Beispiel Vigilanzminderung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen) auftreten. Bei langsamer wachsenden niedriggradigen Gliomen WHO I – II (low-grade glioma, LGG) kann sich die Symptomatik über Monate bis Jahre entwickeln, bei schnell wachsenden höhergradigen WHO III – IV Gliomen (high-grade glioma, HGG) hingegen innerhalb von Tagen bis Wochen.

Die Bildgebung der Wahl für die Diagnostik bei primären Hirntumoren ist die Magnetresonanztomographie (MRT).⁵ Trotz der Fähigkeit, präzise anatomisch-morphologische Informationen abzubilden, weist die MRT einige Limitationen auf, wie beispielsweise eine zuverlässige Unterscheidung zwischen LGG und HGG^{6–8} oder die begrenzte Aussagekraft hinsichtlich der Differenzierung zwischen Therapieveränderungen (Pseudoprogress zum Beispiel nach Radiotherapie) und Tumorprogression, was die Beurteilung des Therapieansprechens beeinträchtigen kann.^{9,10}

Die Positronen-Emissionstomographie (PET) ist bereits seit längerem in der Onkologie etabliert und hat auch in der Gliombildgebung in den letzten Jahren einen hohen Stellenwert eingenommen.^{11,12}

In der Bildgebung der somatischen Tumoren wird am häufigsten der Radiotracer 2-[¹⁸F]Fluoro-2-deoxy-D-Glukose (¹⁸F-FDG) verwendet, wodurch die für das Tumorgewebe typischerweise vermehrte Glukoseaufnahme detektiert wird.¹³ Dieses Prinzip ist für die Bildgebung der Neoplasien im Gehirn nur eingeschränkt geeignet, weil das gesunde Hirngewebe bereits einen relativ hohen Glukoseumsatz aufweist. Hier haben sich radioaktiv markierte Aminosäuren, wie zum Beispiel das Aminosäureanalogon O-(2-[¹⁸F]Fluor-Ethyl)-L-Tyrosin (¹⁸F-FET) als ideale Tracer bewiesen – das gesunde Hirngewebe hat nur eine geringfügige Aminosäureaufnahme und erlaubt somit einen Kontrast zum Tumorgewebe, welches über einen erhöhten Umsatz verfügt.¹⁴

Die dargestellten Tumorumfänge bei Gliomen unterscheiden sich häufig in Abhängigkeit des verwendeten Bildgebungsverfahrens (MRT oder ¹⁸F-FET-PET). Im Rahmen dieser Arbeit wurden gezielt die Modalitäten einzeln sowie die Kombination beider hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft untersucht.

1.2 Einteilung der Gliome nach der Revision der Klassifikation von 2016

Die aktuelle Einteilung der Tumoren des zentralen Nervensystems erfolgt anhand der WHO-Klassifikation von 2016 (eine genaue Aufschlüsselung findet sich in **Tabelle 1.1**). Der Hauptunterschied zur Vorgängerversion von 2007 ist die Berücksichtigung der molekulargenetischen und immunhistochemischen Parameter zusätzlich zur histopathologischen Charakterisierung bei Beschreibung der Tumorentität.

Ein wichtiger molekulargenetischer Parameter ist die Mutation des Gens für die Isocitrat-Dehydrogenase 1 (*IDH-1*) oder (seltener) Isocitrat-Dehydrogenase 2 (*IDH-2*). Die *IDH1*-Mutation hat typischerweise die neoenzymatische Produktion von 2-Hydroxyglutarat (2-HG) zur Folge, welches als Onkometabolit zu einer Hypermethylierung des Tumors führt. Der Nachweis einer *IDH1*-Mutation ist mit einer günstigeren Prognose

assoziiert.^{15,16} Untersucht wird der *IDH*-Status entweder immunhistochemisch oder mittels DNA-Pyrosequenzierung. *IDH1/2*-Mutationen kommen wesentlich häufiger bei Gliomen der WHO Grade II und III und sekundär entstandenen Glioblastomen vor als bei pilozytischen Astrozytomen (Grad I); bei primären Glioblastomen wird sie in < 5 % der Fälle nachgewiesen.¹⁷

Klinisch relevant ist ebenfalls der kombinierte Allelverlust auf den Chromosomenarmen 1p und 19q (1p/19q-Kodeletion). Die Analyse wird mittels Mikrosatelliten-PCR, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder multiplexer ligationsabhängiger Sondenamplifikation (MLPA) durchgeführt. Nach der WHO-Klassifikation von 2016 ist die 1p/19q-Kodeletion pathognomonisch für Oligodendrogliome. Bereits vor Eingang dieses Kriteriums in die Diagnosestellung wurde in einigen Studien der Zusammenhang zwischen einer günstigeren Prognose durch besseres Ansprechen auf eine Radio- und Chemotherapie und dem Vorhandensein einer 1p/19q-Kodeletion bei oligodendroglialen Tumoren nachgewiesen.^{18–}

22

Eine Mutation der Telomerase-Reverse-Transkriptase (TERT) scheint ebenfalls ein wichtiger Mechanismus in der Gliomgenese zu sein. Untersucht wird diese mittels PCR und anschließender Sequenzierung. Das Vorhandensein einer TERT-Mutation ohne *IDH*-Mutation oder 1p/19q-Kodeletion geht mit einer ungünstigen Prognose einher.^{23–25}

Eine weitere prognostisch wichtige Untersuchung stellt der Nachweis einer Mutation im Promotor des Gens für O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (*MGMT*), eines der DNA-Reparaturproteine, dar. Die Analyse gelingt mittels methylierungsspezifischer Polymerase-Kettenreaktion (MSP-PCR) mit gegebenenfalls ergänzender Bisulfit-DNA-(Pyro)Sequenzierung. Patienten mit einer *MGMT*-Promotor-Methylierung sprechen in der Regel besser auf alkylierende Chemotherapeutika (Alkylanzien) an, das Outcome ist aber auch bei lediglich radiotherapierten *MGMT*-Promotor-methylierten Patienten besser als bei solchen ohne eine Methylierung.^{26–28} Alkylanzien (zum Beispiel Temozolomid) bauen Alkylgruppen in die DNA ein, was zu einem Strangbruch und zu einer Verhinderung der weiteren Zellteilung führt. *MGMT* kann diese Alkylgruppen entfernen, wodurch eine Zellteilung erneut gewährleistet wird.²⁹ Durch die Methylierung des Promotors wird die Expression des Genprodukts

(MGMT) drastisch vermindert und somit die Wirkung von Alkylanzien verstärkt.

Bei den pädiatrischen Gliomen ist die Mutation im Protoonkogen BRAF, welches für die Serin/Threonin-Kinase B-Raf kodiert von Bedeutung: Sie kommt in den meisten pilozytischen Astrozytomen vor und kann bei histopathologisch unklaren Fällen diagnostisch wegweisend sein. Die BRAF-Mutation wird mithilfe einer DNA-Pyrosequenzierung nachgewiesen. Eine weitere bedeutende Mutation ist die des H3F3A-Gens. Bei pädiatrischen Glioblastomen kann es zu einem Aminosäureaustausch auf der Lokalisation K27 oder G34 kommen. Die H3F3A-K27-Mutation wird nahezu ausschließlich bei Mittellinientumoren nachgewiesen und mit einer schlechteren Prognose assoziiert, die H3F3A-G34-Mutation kommt eher bei älteren pädiatrischen oder jungen erwachsenen Patienten vor, deren Gliome meistens außerhalb der Mittellinie lokalisiert sind.^{30,31}

Histopathologisch gesehen sind Gliome eine sehr heterogene Gruppe.

Pilozytische Astrozytome (WHO Grad I) sind zellarm bis mäßig zelldicht und faserreich, mit ausgeprägter Kernpleomorphie und vermehrt nachweisbaren Gefäßen, die im Gegensatz zu anderen Gliomen nicht als Malignitätsmerkmal gelten.

Oligodendrogliome weisen stellenweise zelldichte Bereiche und Mikroverkalkungen auf. Je nach Ausprägung der Mitosen und Gefäßproliferaten unterscheidet man zwischen WHO Grad II und III. Astrozytome WHO Grad II haben charakteristischerweise breite und diffuse Infiltrationszonen und zeichnen sich durch eine mäßig hohe Zelldichte bei geringen Kernatypien ohne Mitosen aus.

Eine erhöhte Zelldichte und moderate Kernpleomorphie sowie Mitosen und mikrovaskuläre Gefäßproliferate sind Merkmale einer Anaplasie (Astrozytome WHO Grad III).

WHO Grad IV Glioblastome sind durch unregelmäßige Proliferationen, diverse Kernatypien, sichtbare Kernteilungsfiguren verschiedener Stadien sowie mikrovaskuläre Proliferation mit zum Teil thrombosierten Tumorgefäßen und pathognomonischen Nekrosen gekennzeichnet.

Tabelle 1.1

	Tumorbezeichnung	WHO Grad
1.	Diffuse astrozytäre und oligodendrogliale Tumoren	
1.1.	Diffuses Astrozytom, <i>IDH</i> -mutiert	II
1.2.	Diffuses Astrozytom, <i>IDH</i> -Wildtyp	
1.3.	Diffuses Astrozytom, nicht näher bezeichnet	
1.4.	Anaplastisches Astrozytom, <i>IDH</i> -mutiert	III
1.5.	Anaplastisches Astrozytom, <i>IDH</i> -Wildtyp	
1.6.	Anaplastisches Astrozytom, nicht näher bezeichnet	
1.7.	Glioblastom, <i>IDH</i> -Wildtyp	IV
1.7.1.	Riesenzellglioblastom	
1.7.2.	Gliosarkom	
1.7.3.	Epitheloides Glioblastom	
1.8.	Glioblastom, <i>IDH</i> -mutiert	
1.9.	Glioblastom, nicht näher bezeichnet	
1.10.	Diffuse Mittelliniengliome, H3-K27M-mutiert	IV
1.11.	Oligodendrogliom, <i>IDH</i> -mutiert und 1p/19q-kodeletiert	II
1.12.	Oligodendrogliom, nicht näher bezeichnet	
1.13.	Anaplastisches Oligodendrogliom, <i>IDH</i> -mutiert und 1p/19q-kodeletiert	III
1.14.	Anaplastisches Oligodendrogliom, nicht näher bezeichnet	
1.15.	Oligoastrozytom, nicht näher bezeichnet	
1.16.	Anaplastisches Oligoastrozytom, nicht näher bezeichnet	
2.	Andere astrozytäre Tumoren	

2.1.	Pilozytisches Astrozytom	I
2.1.1.	Pilomyxoides Astrozytom	
2.2.	Subependymales Riesenzellastrozytom	I
2.3.	Pleomorphes Xanthoastrozytom	II
2.4.	Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom	III
3.	Andere Gliome	
3.1.	Chordoides Gliom des 3. Ventrikels	II
3.2.	Angiozentrisches Gliom	I
3.3.	Astroblastom	

Einteilung der Gliome nach WHO-Klassifikation von 2016⁴

1.3 Diagnosestellung

Ein nicht-invasives Screeningverfahren ist bei Gliomen derzeit noch nicht möglich, da es bis dato keine gliomspezifischen Tumormarker im Blut oder Liquor gibt.

Der erste Schritt bei klinischem Verdacht auf eine zerebrale Raumforderung ist die Bildgebung mittels Computertomographie (CT) oder MRT. Beide Modalitäten bilden die Lokalisation, die Größe, den raumfordernden Effekt und die Reaktion des umliegenden Gewebes ab. Im MRT ist für ein niedriggradiges Gliom eine intraaxiale nicht-kontrastmittelaufnehmende Läsion mit geringem raumfordernden Effekt charakteristisch, die sich am besten in den T₂-Sequenzen abbilden lässt.³² Höhergradige Gliome lassen sich beim Vorliegen einer intraaxialen, inhomogen randständigen kontrastmittelaufnehmenden Läsion mit perifokalem Ödem und raumforderndem Effekt vermuten. Der Nachweis von Nekrosen oder eines mittellinienüberschreitenden Prozesses ist häufig mit einer höheren Tumorgraduierung und einer schlechteren Prognose assoziiert.³³

Zur Diagnosesicherung ist allerdings eine Gewebeprobeentnahme mit anschließender histopathologischer Beurteilung obligat. Das Gewebe kann entweder im Rahmen einer chirurgischen Resektion oder einer

stereotaktischen Probeentnahme gewonnen werden. Bei den meisten Patienten ermöglicht die stereotaktische Probenentnahme nicht nur eine sichere Diagnose, sondern auch eine molekulargenetische Analyse, bei einer allgemein niedrigen Morbiditäts- (3 – 4 %) und Mortalitätsrate (unter 1 %).³⁴

1.4 Therapie

Die Behandlung der Gliome beinhaltet eine operative Resektion (oder, falls eine Resektion nicht möglich erscheint, Probenentnahme) häufig gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mittels Chemotherapie und/oder Bestrahlung. Bei biologisch älteren oder multimorbiden Patienten sowie bei nicht komplett resektablen Tumoren (aufgrund der Größe oder Lokalisation in eloquenten Arealen) wird häufiger, statt einer diagnostisch-therapeutischen Resektion, eine rein diagnostische Probenentnahme (Biopsie) veranlasst.

1.4.1 Resektion

Eine operative Resektion ist der primäre Behandlungsschritt für Gliome aller Grade. Dabei hat das Resektionsausmaß eine prognostische Bedeutung^{35–39}, welche jedoch gegenüber den dadurch potenziell verursachten neurologischen Defiziten abgewogen und individuell festgelegt werden sollte. Als Therapieziel gilt somit die Kombination einer maximal möglichen Resektion unter Erhalt der Lebensqualität des Patienten (maximum-safe-resection Konzept).

Da es intraoperativ aufgrund des infiltrativen Wachstumsmusters oft schwierig ist, eine exakte Tumorgrenze zu bestimmen, gibt es einige Hilfsmittel, die eine präzisere Resektion ermöglichen. Es ist zum einen die computerassistierte Navigation, bei der die präoperativen MRT- und/oder CT-Bilder mit dem Operationsgebiet mithilfe von Markern an der Schädeloberfläche interaktiv abgestimmt werden. So kann zu jedem Zeitpunkt der Operation ein Ort im Gehirn auf den Bildern in allen drei Ebenen visualisiert werden.⁴⁰ Eine bessere Orientierung und Bestimmung des Tumorrestes ermöglicht ebenfalls eine intraoperative Anwendung von Ultraschall (iUS) oder MRT (iMRI); beide sind assoziiert mit einem besseren operativen Ergebnis.^{41–45} Bei Tumoren in hocheloquenten Arealen werden Wachoperationen (vor allem bei Tumoren im Sprachzentrum) und Neuromonitoring (zum Beispiel bei Tumoren in der Nähe

des Motorcortex) eingesetzt, um die postoperative Morbidität zu minimieren.⁴⁶ Zur Erfassung des Resektionsausmaßes wird innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Operation ein MRT veranlasst.⁴⁷

Um die Lebensqualität bestmöglich zu erhalten, müssen weitere Faktoren berücksichtigt werden. Eine Einstufung der symptombezogenen Einschränkung der Aktivität und Selbstversorgung im Alltag wird mittels Karnofsky Performance Status (KPS) erfasst⁴⁸; ein niedriger KPS, hohes Alter, ausgedehnter beziehungsweise nicht vollständig resezierbarer Befund oder viele Komorbiditäten sind in der Kombination ein Grund für das Konzept des „best supportive care“, bei dem auf eine Resektion und die Anschlußtherapie verzichtet wird.

Bei LGG kommen bildgebend mehrere Differentialdiagnosen (inklusive nicht-neoplastischer Läsionen) infrage, die durch eine histopathologische Untersuchung des operativ gewonnenen Gewebes bestätigt oder ausgeschlossen werden können. Eine komplette Resektion ist ebenfalls für die Symptombehandlung (zum Beispiel Epilepsie bei insulären Gliomen) von großer Relevanz.^{35,49,50} Sowohl bei LGG wie auch bei HGG gilt die Empfehlung einer möglichst radikalen Resektion^{51,52}, Patienten mit einer kompletten beziehungsweise nahezu kompletter Tumorentfernung verfügen über eine längere progressionsfreie und gesamte Überlebenszeit.^{53,54}

Neben den oben genannten intraoperativen Hilfsmitteln ist die Anwendung der 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) in der Glioblastomchirurgie zu nennen, um das Resektionsausmaß zu maximieren. 5-ALA wird in die Glioblastomzellen aufgenommen und intrazellulär in fluoreszierendes Protoporphyrin IX umgewandelt, das dann unter Blaulicht vom Operationsmikroskop rötlich erscheint. Viele Studien konnten einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von 5-ALA und einem erhöhten Resektionsausmaß sowie konsekutiv einem längeren progressionsfreien Überleben zeigen.^{35,55–57}

1.4.2 Chemotherapie

Zur systemischen Chemotherapie zählen in der Gliombehandlung die zytotoxische Chemotherapie, die antiangiogenetische Therapie sowie die in den letzten Jahren intensiv beforschte Immuntherapie.^{58–60} Bei LGG ohne Risikofaktoren ist nach der Operation häufig keine Chemotherapie indiziert, bei HGG gehört sie wiederum zum Standard.⁵

Das alkylierende orale Chemotherapeutikum Temozolomid gilt als Mittel der ersten Wahl bei Gliomen. Temozolomid wird im Körper enzymatisch gespalten und eines der Spaltprodukte (Methylhydrazin) methyliert die Basen der DNA, die dann – falls die Methylierung sich in der Promotorregion befindet – zu einer Geninaktivierung und so zu einem Zelluntergang führen.⁶¹ Am meisten profitieren vom Temozolomid Patienten mit einer *MGMT*-Promotor-Methylierung.^{26,62} Weitere Alkylanzien sind nitrosoharnstoffbasierte Chemotherapeutika – ACNU (Nimustin), BCNU (Carmustin) und CCNU (Lomustin). CCNU wird zusammen mit Procarbazin im Rahmen des PC-Schemas angewendet.

Bevacizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper, wirkt über die Hemmung des vascular endothelial growth factor (VEGF) und dadurch der Tumorangiogenese. Seinen Stellenwert hat Bevacizumab vor allem bei der Behandlung des therapiebedingten, oft post-radiogenen, Ödems bei Rezidiven.^{63,64} In großen Phase 3 Studien hat sich keine Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt, jedoch verbessern sich durch die antiödematöse Wirkung von Bevacizumab nicht nur der radiologische Befund, sondern meistens auch die klinischen Symptome.^{65,66}

Eine Nützlichkeit der Chemotherapie ist bei LGG vor allem beim Progress nach Resektion und Bestrahlung nachgewiesen.^{67–69} Angewendet werden hierfür das PC-Schema oder Temozolomid, wobei letzterer dank einer besseren Verträglichkeit bevorzugt wird.⁶⁸ Von einer Chemotherapie im direkten Anschluss an die Operation profitieren vor allem Risikopatienten (zum Beispiel nach einer Teilresektion oder bei persistierenden epileptischen Anfällen), auch hier sprechen die Oligodendrogliome besser auf die Chemotherapie an als gemischte beziehungsweise astrozytäre Tumoren.^{70–73} Grundsätzlich ist das Vorhandensein einer 1p/19q-Kodeletion mit einem häufigeren und längeren Chemotherapieeffekt vergesellschaftet.⁷³ Nitrosoharnstoffe können als Erstlinientherapie bei nicht-resektablen Astrozytomen verwendet werden.⁷⁴

Im Vergleich zu LGG ist die Chemotherapie bei HGG ein fester Bestandteil der Anschlußbehandlung. Temozolomid als Monochemotherapie gilt dabei bei anaplastischen Astrozytomen und Glioblastomen als etablierter Standard für die Erstlinientherapie, bei anaplastischen Oligodendrogliomen kommt das PC-Schema zur Anwendung.⁵

Bei Glioblastompatienten ist die Radiochemotherapie unter Einsatz von Temozolomid bereits langjähriger Standard, insbesondere Tumoren mit einer *MGMT*-Promotor-Methylierung zeigen einen großen Überlebensvorteil gegenüber nicht-methylierten Tumoren²⁶, neue Daten zeigen einen zusätzlichen Überlebensvorteil durch eine Kombination von Temozolomid und CCNU.⁷⁵

1.4.3 Strahlentherapie (Radiotherapie)

Eine postoperative Bestrahlung gehört zur Standardanschlussbehandlung der Gliome, die mit einer nachgewiesenen Verlängerung der Überlebenszeit einhergeht.^{76,77} Beim regelrechten postoperativen Verlauf sollte die Strahlentherapie innerhalb von 4 Wochen nach der Resektion begonnen werden.

Die häufigste Methode ist eine externe Radiotherapie, bei der die Resektionshöhle beziehungsweise das gegebenenfalls angrenzende Resttumorgewebe nach der Operation bildgesteuert bestrahlt werden.

Die Bestrahlung wird anhand aktueller Bildgebung geplant und dreidimensional durchgeführt. Bei nicht operierten Patienten ist das Zielvolumen das kontrastmittelaufnehmende Areal im MRT, bei operierten Patienten die erweiterte Resektionshöhle mit – falls vorhanden – dem Resttumor. Es konnte nachgewiesen werden, dass Tumorzellen auch in den Bereichen zu finden sind, die entweder als Ödem oder gar außerhalb des sichtbaren Tumors im MRT vorkommen; eine Erweiterung des Strahlenfeldes um diese Ödemareale und ein zusätzlicher Sicherheitsabstand von 1,5 – 2 cm scheinen prognostisch günstig zu sein.⁵⁰

Eine Brachytherapie, wobei die Strahlenquelle (am häufigsten radioaktive ¹²⁵I „seeds“) direkt ins Gewebe platziert wird, ist eine sinnvolle Option für nicht-resektable, gut eingrenzbare neu diagnostizierte oder Rezidivgliome mit einem Durchmesser von $\leq 3,5 - 4$ cm.^{78,79} Diese Methode hat fast ausschließlich für LGG einen Stellenwert, bei HGG überwiegen die Nebenwirkungen.^{80,81}

Radiotherapie bei LGG sollte nach inkompletten Resektionen sowie bei Patienten älter als 40 Jahre, in Abhängigkeit von der Molekulargenetik, diskutiert werden. In diesen Fällen beträgt die Gesamtdosis 50,4 – 54 Gray (Gy), wobei diese 5-mal pro Woche mit jeweils 1,8 Gy pro Tag durchgeführt

wird. Dieses Konzept führt zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, es zeigte sich jedoch kein Einfluss auf das Gesamtüberleben.⁸²

Bei HGG ist die Bestrahlung ein wesentlicher Bestandteil der Nachbehandlung, sie geht mit nahezu einer Verdopplung der Überlebenszeit einher.^{62,76,83} Die Gesamtstrahlendosis beträgt 59,4 Gy beziehungsweise 60 Gy und wird 5-mal pro Woche mit einer Dosis von jeweils 1,8 Gy beziehungsweise 2 Gy pro Tag durchgeführt.⁵⁰

Bei multimorbiden, älteren Patienten in einem reduzierten Allgemeinzustand kann die Gesamtdosis auf 50 oder sogar 40 Gy reduziert werden, die mediane Überlebenszeit wird im Vergleich zur alleinigen supportiven Therapie trotzdem verlängert und es kommt zu keiner relevanten Lebensbeeinträchtigung.^{84–87}

1.4.4 Therapie beim Rezidiv

Im Fall einer Tumorstadienprogression oder eines Rezidivs gibt es keine klar definierten Therapieempfehlungen. Die Indikation zu Re-Operation, Chemotherapie oder erneuter Bestrahlung sollte individuell geprüft werden; hierbei werden bei der Entscheidungsfindung unter anderem die Art der Initialtherapie, die Dauer zwischen der Behandlung und dem Rückfall, die Lokalisation des Rezidivs, die molekulargenetischen Marker sowie KPS in Betracht gezogen.^{88–90}

Es gibt Hinweise darauf, dass auch hier eine komplette chirurgische Resektion des kontrastmittelaufnehmenden Tumolvolumens mit einem besseren Outcome korreliert.⁹¹

Chemotherapeutika der ersten Wahl sind Nitrosoharnstoffe (vor allem CCNU) und Temozolomid (Re-challenge)^{92–94}, des Weiteren trägt ebenfalls Bevacizumab zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei.^{63,95}

Eine Radiotherapie beim Tumorzidiv ist vor allem bei Patienten ohne primäre Bestrahlung indiziert.⁵ Bei bereits bestrahlten Patienten hängt der mögliche Nutzen vom zeitlichen Abstand und der Dosis der Erstbestrahlung sowie der Rezidivgröße und -lokalisierung (innerhalb oder außerhalb des bestrahlten Areals) ab.⁹⁶ Eine Re-Bestrahlung kann die neurologischen Defizite und die Lebensqualität verbessern⁹⁷, hat aber auch Einfluss auf die Kognition und damit auf die Lebensqualität.

1.5 Prognose

Die Prognose eines Patienten mit einem Gliom ist sehr variabel, siehe **Tabelle 1.2**.

Die generelle Prognose ist jedoch, in Abhängigkeit vom WHO Grad, Alter, Lokalisation und anderen (insbesondere molekulargenetischen) Faktoren, eher als schlecht einzustufen; das mediane Überleben bei Glioblastomen selbst nach einer möglichst radikalen Resektion, gefolgt von Radio- und Chemotherapie beträgt zwischen 12 und 18 Monaten.^{50,65,88} Glioblastompatienten, die eine *MGMT*-Promotor-Methylierung aufweisen, zeigen ein längeres Überleben im Median von 25 bis 30 Monaten.^{50,65,66} *IDH*-Mutation und 1p/19q-Kodeletion sind weitere wichtige prognostische Parameter.⁴

Tabelle 1.2

Molekulargenetik	<i>IDH</i> 1/2-Mutation 1p/19q-Kodeletion	<i>IDH</i> 1/2-Mutation 1p/19q intakt	<i>IDH</i> 1/2-Wildtyp 1p/19q intakt
WHO Grad	II oder III	II oder III (selten IV)	IV (selten III)
Tumorbeispiel	Oligodendrogliom	Diffuses oder anaplastisches Astrozytom	Glioblastom, anaplastisches Astrozytom
Prognose für Überlebenszeit	> 15 Jahre	8 – 12 Jahre	< 2 – 3 Jahre

Prognostischer Wert von verschiedenen Molekularmarkern bei Gliomen
nach WHO-Klassifikation von 2016⁴

1.6 Stellenwert der Bildgebung

Die Bildgebung ist in der Neuroonkologie ein essentieller Bestand des klinischen Alltags, eine kombinierte Anwendung von radiologischen und nuklearmedizinischen Bildgebungsmodalitäten erhöht die klinische Wertigkeit.

1.6.1 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) als das modernste radiologische Schnittbildverfahren ist der Goldstandard in der Diagnostik, Therapieplanung, -evaluation und Prognoseeinschätzung bei intrakraniellen Raumforderungen. Diese Untersuchung liefert morphologisch sehr genaue Hinweise auf die Lage, die Gewebequalität und die Reaktion des benachbarten Hirnparenchyms, was für die differentialdiagnostische Einordnung und Therapieplanung von großer Bedeutung ist.

Die T₁- und T₂-gewichteten Sequenzen mit und ohne Kontrastmittel (KM) stellen die Basis dieser Diagnostik dar. Als Kontrastmittel wird Gadolinium (Gd) verwendet. Freies Gadolinium ist sehr toxisch, daher wird es als Teil organischer Verbindungen benutzt. Gadolinium(III)-Verbindungen werden in Zellen mit einer gestörten Funktion der Blut-Hirn-Schranke aufgenommen und können dadurch sehr gut entzündliche Prozesse (multiple Sklerose, Abszessränder) sowie Neoplasien markieren.

1.6.1.1 Gliome in verschiedenen MRT-Sequenzen

Die T₁-Sequenz ermöglicht einen guten anatomischen Überblick sowie den Bezug zu Nachbarstrukturen. Ohne Kontrastmittel erscheinen Gliome in der T₁-gewichteten Sequenz hypointens. Nach der Kontrastmittelgabe weisen Gliome mit einem Defekt der Blut-Hirn-Schranke eine Kontrastmittelaufnahme auf. LGG nehmen häufig kein Kontrastmittel auf, wohingegen HGG oft mit einer Kontrastmittelaufnahme vergesellschaftet sind.

Die T₂-Sequenz ist besonders zur Evaluation von flüssigkeitsreichen Arealen wie dem Ventrikelsystem, dem Subduralraum sowie zur Beurteilung eines Ödems geeignet. In der T₂-Wichtung stellen sich Gliome kräftig hyperintens dar.

Die Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) ist eine Variation der T₂-Wichtung, sie unterdrückt aber im Vergleich zu T₂ das Signal der zerebrospinalen Flüssigkeit, welche oft durch ihre Artefakte die Beurteilbarkeit erschwert. FLAIR kann außerdem noch eine leichte Kontrastmittelaufnahme als Folge eines milden T₁-Effekts zeigen.^{98,99} Diese Sequenz wurde für die Bildgebung vieler ZNS-Erkrankungen etabliert – unter anderem für Neoplasien, Infarkte, multiple Sklerose oder Schädel-Hirn-Traumata.^{100,101} Bei der Tumorevaluation ermöglicht die FLAIR-Sequenz Aussagen bezüglich der Beteiligung der weißen Substanz sowie des vasogenen Ödems.

1.6.1.2 MRT bei Beurteilung des Krankheitsverlaufs

Zur Beurteilung und Einstufung des Krankheitsstadiums haben die RANO-Kriterien (Response Assessment in Neuro-Oncology) 2010 die MacDonald Kriterien ersetzt. Diese heutzutage historischen Kriterien haben sich ausschließlich an der Kontrastmittelaufnahme in T₁-gewichteten MRT-Bildern orientiert¹⁰², wodurch die therapie-assoziierten Veränderung bei bis zu 20 % der Patienten fälschlicherweise für einen Tumorprogress gehalten wurden.⁴⁷ Für die Zusammenfassung der RANO-Kriterien siehe **Tabelle 1.3** (für LGG) und **Tabelle 1.4** (für HGG).

Tabelle 1.3

Kriterium	Komplette Remission	Teil-Remission	Geringes Ansprechen	Stabile Erkrankung	Progress
MRT T₂/FLAIR	nicht nachweisbar	≥ 50 % weniger	25 – 50 % weniger	< 25 % weniger bis < 25 % mehr	≥ 25 % mehr
Neue Läsionen	keine	keine	keine	keine	nachweisbar
Kortikosteroide	keine	unverändert oder weniger	unverändert oder weniger	unverändert oder weniger	nichtzutreffend
Klinischer Status	stabil oder besser	stabil oder besser	stabil oder besser	stabil oder besser	Verschlechterung
Erforderlich für Ansprechen	alle Kriterien	alle Kriterien	alle Kriterien	alle Kriterien	mindestens ein Kriterium

RANO-Kriterien zur Beurteilung der Verlaufskontrollen bei LGG⁴⁷

Tabelle 1.4

Kriterium	Komplette Remission	Teil-Remission	Stabile Erkrankung	Progress
MRT T₁ (KM-Aufnahme)	nicht nachweisbar	≥ 50 % weniger	< 50 % weniger bis < 25 % mehr	≥ 25 % mehr
MRT T₂/FLAIR	stabil oder weniger	stabil oder weniger	stabil oder weniger	mehr
Neue Läsionen	keine	keine	keine	nachweisbar
Kortikosteroide	keine	unverändert oder weniger	unverändert oder weniger	nichtzutreffend
Klinischer Status	stabil oder besser	stabil oder besser	stabil oder besser	Verschlechterung
Erforderlich für Ansprechen	alle Kriterien	alle Kriterien	alle Kriterien	mindestens ein Kriterium

RANO-Kriterien zur Beurteilung der Verlaufskontrollen bei HGG⁴⁷

1.6.1.3 Limitationen

Aufgrund ihres infiltrativen Wachstumsmusters sind bei Gliomen die Tumorzellen sowohl im perifokalen Ödem als auch außerhalb der kontrastmittelaufnehmenden Areale zu finden.¹⁰³ Die Kontrastmittelaufnahme in die Zellen mit einer Blut-Hirn-Schrankenstörung ist zwar oft ein Malignitätszeichen, allerdings wird die Funktion der Blut-Hirn-Schranke erst mit einer zeitlichen Verzögerung nach der Tumordinfiltration beeinträchtigt. Abgesehen davon gibt es noch zahlreiche andere Pathologien, die ebenfalls einer Störung der Blut-Hirn-Schranke verursachen können und per se mit der Tumoraktivität gar nicht assoziiert sind – beispielsweise Ischämien, Infektionen oder neurodegenerative Erkrankungen.¹⁰⁴

Zudem ist eine Schrankenstörung oft auch mit Therapieeffekten assoziiert und kann daher die Beurteilbarkeit nach erfolgter strahlen-, chemo- oder auch immuntherapeutischer Behandlung einschränken.^{13,105,106}

Gerade die therapeutisch induzierte Veränderung der Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität kommt bei 5 – 25 % aller Gliompatienten nach einer Radio- oder Radiochemotherapie vor und beeinträchtigt dadurch das Therapiemonitoring, da MRT in solchen Fällen nicht zuverlässig solche Schäden von einem Tumorprogress oder einem -rezidiv unterscheiden kann.^{107,108}

Diese Herausforderungen sowie die überzeugenden Ergebnisse der nuklearmedizinischen Bildgebung in vielen Studien haben zu einer entsprechenden Erweiterung der Leitlinien geführt.¹¹

1.6.2 Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein nuklearmedizinisches Bildgebungsverfahren, das eine Visualisierung des biologisch aktiven Gewebes ermöglicht. Um auch die morphologischen Strukturen genauer abbilden zu können, kommt die Positronen-Emissions-Tomographie häufig in Kombination mit der Computertomographie (CT) als PET-CT zum Einsatz.

Das biologisch aktive Gewebe zeichnet sich durch eine erhöhte Proliferationsrate aus, wodurch es zu einem höheren Energieumsatz kommt, was wiederum zu einer vermehrten Substanzaufnahme in die Zellen führt. Diesen Mechanismus nutzt die Bildgebung mittels PET aus, indem diese Substanzen mit Positronen-emittierenden Radioisotopen markiert werden, die dann diese Zellen im entsprechenden Gewebe abbilden können.¹⁰⁹

Die Positronen, die vom Kern des Radionuklids gelöst werden, wandern kurz durch das Gewebe (0,2 – 1,5 mm, je nach mittlerer Energie des Positrons) und werden beim Kontakt mit einem Elektron annihiliert, was zum Auflösen von zwei in entgegengesetzte Richtungen wandernden 511 keV-Photonen führt. Werden diese zwei Photonen nach einem Zeitfenster von 15 – 20 ns auf den gegenüber liegenden Punkten eines Detektorrings registriert, wird diese Annihilation aufgezeichnet.¹¹⁰ Dieses System ermöglicht eine 3D-Rekonstruktion im Sinne einer tomographischen Bildgebungsmodalität sowie eine Auflösung bis zu 1,5 mm.

1.6.2.1 Die wichtigsten Radiopharmaka

Es gibt sehr viele Positronen-emittierende Radioisotope mit unterschiedlichen Halbwertszeiten, die die jeweilige Trägersubstanz markieren und damit das Gewebe mit einer vermehrten Aufnahme im PET sichtbar machen. Im klinischen Alltag hat sich Fluor ^{18}F am besten bewährt, das durch seine Halbwertszeit von 110 Minuten auch zeitaufwendigere Untersuchungen ermöglicht.

Zu den mit ^{18}F markierten Radiopharmaka gehören zu einem die Glucose (2- ^{18}F Fluoro-2-deoxy-D-Glucose – ^{18}F FDG), das am häufigsten verwendete Radiopharmakon in der onkologischen Nuklearmedizin. ^{18}F -FDG ist jedoch für die Bildgebung der Gliome ungeeignet, da das gesunde Hirngewebe bereits über eine hohe Aufnahme aufweist und der Kontrast zum Tumorgewebe dadurch nicht zuverlässig abgebildet werden kann.¹¹¹

Aminosäuren als Proteingrundbausteine werden in der neuroonkologischen nuklearmedizinischen Bildgebung bereits seit 1983 verwendet.¹¹² Methionin (MET) ist die bis jetzt am meisten erprobte Aminosäure in der neurologischen PET Bildgebung. Methionin gehört zu den essenziellen Aminosäuren, für die Zwecke der Bildgebung wird diese mit einem Positronen-emittierenden Kohlenstoffisotop C-11 markiert. Die kurze Halbwertszeit (20 Minuten) ist für die klinische Routine limitierend, weswegen auch für Aminosäuren vermehrt andere Radioisotope mit längeren Halbwertszeiten synthetisiert wurden.¹¹³ Auch hier kam das bereits erprobte Fluor ^{18}F zum Einsatz, was mit einer Besserung der Effizienz, Wirtschaftlichkeit und Distribution einherging.¹¹⁴ Als Paradebeispiel gilt hier seine Verbindung mit Tyrosin: ^{18}F Fluor-Ethyl-Tyrosin – ^{18}F -FET.

1.6.2.2 ¹⁸F-Fluor-Ethyl-Tyrosin-Positronen-Emissions-Tomographie (¹⁸F-FET-PET)

Die radioaktiv markierte Aminosäure [¹⁸F]Fluoro-Ethyl-Tyrosin (¹⁸F-FET) gehört zu den etablierten Radiotracer in der PET-Bildgebung. Auch wenn der Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, nimmt man an, dass O-(2-Fluoro-Ethyl)-L-Tyrosin (FET), markiert mit Fluor ¹⁸F, primär durch den Aminosäuretransporter des Systems L (L steht für „large“), konkret durch die Subtypen LAT1 und LAT2, vermehrt in den Gliomzellen aufgenommen wird.^{115–117} Gerade maligne Gliome mit einer hohen Proliferationsrate weisen eine Überexpression des LAT1-Transporters auf.¹¹⁸

Die radioaktive Halbwertszeit der mit Fluor ¹⁸F markierten Trägersubstanz beträgt ca. 110 Minuten, was im Vergleich zu MET einen Vorteil für den klinischen Alltag hinsichtlich größerer zeitlicher Flexibilität in Bezug auf Untersuchungen oder Transport mit sich bringt.

Des Weiteren ermöglicht ¹⁸F-FET-PET eine dynamische (kinetische) Untersuchung anhand des zeitlichen Musters der ¹⁸F-FET-Aufnahme in die Zellen. Die Aufnahme wird mithilfe einer „time-activity curve“ (TAC) erfasst. Diese ist sehr hilfreich für die Differenzierung zwischen LGG und HGG, die ein unterschiedliches ¹⁸F-FET-Aufnahmeverhalten aufweisen: Für LGG ist eine langsam, aber kontinuierlich ansteigende Aufnahme charakteristisch, HGG zeigen wiederum mit einem schnell erreichten Gipfel nach 5 – 15 Minuten mit einem anschließend steilen Abfall.^{119–122} Die kinetische Analyse liefert zusätzliche Informationen für die Differenzierung zwischen dem Rezidiv eines Glioms oder einer Gehirnmastase und den strahlentherapeutisch induzierten Parenchymschäden. Sie bietet darüber hinaus die Möglichkeit einer Prognoseeinschätzung bei unbehandelten Gliomen.^{123–126} Die Anwendbarkeit für eine dynamische Untersuchung ist aufgrund der Eigenschaften von ¹⁸F-FET, nämlich der fehlenden Metabolisierung, ein Alleinstellungsmerkmal dieses Radiopharmakons.¹²⁷

Trotz zahlreicher Vorteile gibt es auch hier einige Einschränkungen: ¹⁸F-FET-PET zeigt eine hohe Aufnahme in der Akutphase eines entzündlichen Prozesses oder in Makrophagen, wie es beispielsweise in Läsionen bei multipler Sklerose oder bei einem Hirnabszess der Fall sein kann.^{128–130}

Die ^{18}F -FET-PET beschränkt sich nicht nur auf die Diagnostik, sondern stellt auch ein wichtiges Instrument für die Therapieplanung dar. Bei stereotaktischer Probenentnahme kann man mittels ^{18}F -FET-PET die metabolisch aktiven Tumoreareale identifizieren und damit eine aussagekräftige Probenentnahme planen.¹³¹ Einige Studienergebnisse konnten bereits den Vorteil beim Einbeziehen von ^{18}F -FET-PET bei der Tumorresektion zeigen.^{132,133} Die Bestrahlungsplanung unter Mitberücksichtigung von ^{18}F -FET-PET ermöglicht eine genauere Detektion des vitalen Tumorgewebes und kann sogar das Strahlenfeld verringern.¹³⁴

Eine verminderte ^{18}F -FET-Aufnahme ist generell ein Zeichen des Therapieansprechens und korreliert mit dem Outcome.^{135,136} Die Kombination der statischen und dynamischen ^{18}F -FET-PET-Untersuchung detektiert wiederum das Rezidiv- beziehungsweise Resttumorgewebe mit einer hohen Genauigkeit (93 %) im Vergleich zu einer konventionellen MRT-Untersuchung.¹²⁵

^{18}F -FET-PET verbessert ebenfalls die Evaluation der Wirkung von Temozolomid und nitrosoharnstoffbasierten Chemotherapeutika, indem das Ansprechen im ^{18}F -FET-PET früher als im MRT abgebildet wird.^{137–141} Diese Tatsache kann eine Übertherapie bei einer Pseudoprogression verhindern, die mit unnötigen Nebenwirkungen sowie Kosten einhergeht.¹⁴² Aufgrund des Pseudoansprechens auf die antiangiogenetische Therapie mit Bevacizumab im MRT wurde ^{18}F -FET-PET als alternative Beurteilungsmöglichkeit untersucht. Einige Studien und Fallberichte zeigen, dass ^{18}F -FET-PET für die Differenzierung zwischen dem eigentlichen Ansprechen und einem Pseudoansprechen sowie für die Prognoseeinschätzung hilfreich sein kann.^{143–146}

Die Pseudoprogression stellt eine Herausforderung im klinischen Alltag dar. Unter diesem Begriff versteht man eine zunehmend kontrastmittelaufnehmende Läsion im MRT, die aber nicht mit einer Tumorprogression zusammenhängt. Dieses Phänomen tritt typischerweise innerhalb von 6 – 8 Wochen nach dem Abschluss einer Radio- oder Radiochemotherapie auf.^{147–150} ^{18}F -FET-PET konnte hier mit einer Genauigkeit von mehr als 85 % zwischen einer Pseudo- und einer wirklichen Tumorprogression nach einer Strahlentherapie unterscheiden.^{124,151} Die strahlentherapeutisch induzierten Veränderungen konnten durch die

Kombination von dynamischen und statischen ^{18}F -FET-PET-Untersuchungen mit einer Sensitivität von 95 % und Spezifität von 91 % vom Tumorrezidiv differenziert werden.^{123,152}

Die Erfassung der ^{18}F -FET-PET-Volumina ermöglicht prognostische Aussagen. Bereits vor dem Therapiebeginn korrelieren das biologische Tumolvolumen und das kinetische Verhalten stark mit dem Outcome: Glioblastompatienten mit einem kleineren biologischen Tumolvolumen und einer ansteigenden ^{18}F -FET-Aufnahmekinetik wiesen unabhängig von weiteren klinischen prognostischen Faktoren längere Überlebenszeiten auf.¹³³

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit wurde die prognostische Wertigkeit der in den beiden (MRT und ^{18}F -FET-PET) Bildgebungsmodalitäten erhobenen Tumolvolumina, und insbesondere ihrer Kombination, sowohl bei Gliomen unterschiedlicher WHO Grade wie auch in der Subgruppe der WHO IV Tumoren, überprüft.

1.7 Zielsetzung

In dieser Arbeit wurde die Wertigkeit einer Kombination aus ^{18}F -FET-PET und MRT und ihrer Bedeutung für die Diagnostik, Prognoseeinschätzung sowie Therapieüberwachung unter folgenden Gesichtspunkten überprüft:

- Bestimmung und Vergleich der Tumolvolumina in MRT und ^{18}F -FET-PET bei Gliomen unterschiedlicher WHO Grade
- Etablierung verschiedener Volumenmuster anhand von Überlappungen der Tumolvolumina in MRT und ^{18}F -FET-PET und Korrelation derselben mit dem klinischen Verlauf

2. Material und Methoden

2.1 Hintergrund

Diese Dissertation beinhaltet Projekte der Arbeitsgruppe Neuroonkologie der Klinik für Neurochirurgie und Klinik für Nuklearmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München. Diese Projekte sind prospektive klinische Studien, die zum Teil im Rahmen des Deutschen Gliomnetzwerks finanziell von der Deutschen Krebshilfe (70-3163-Wi 3) unterstützt wurden.

2.2 Patientenkollektiv

In dieser Arbeit werden bildgebende und klinische Befunde von insgesamt 88 Patienten (36 weiblich und 52 männlich) mit einer histopathologisch nachgewiesenen Erstdiagnose eines intrakraniellen Glioms eingeschlossen. Es handelte sich um Patienten der Neurochirurgischen Klinik am Klinikum der Universität München mit der Erstdiagnose zwischen den Jahren 2007 und 2009. Alle Patienten mussten die rechtlichen Kriterien einer Einwilligungsfähigkeit erfüllen sowie in der Lage sein, an einer MRT- und PET-CT-Untersuchung teilzunehmen.

2.3 Untersuchungsablauf

Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Bildgebung mittels MRT und ¹⁸F-FET-PET erhalten. Zwischen den beiden Untersuchungen durften nicht mehr als zwei Wochen vergangen sein und beide Untersuchungen wurden zudem unmittelbar (frühestens zwei Wochen) vor der Operation beziehungsweise der stereotaktischen Probenentnahme durchgeführt.

Die Tumorgadeinteilung anhand der WHO-Klassifikation von 2007 sowie die Bestimmung der genetischen Parameter (*MGMT*-Promotorstatus mittels MS-PCR und Sequenzierung von DNA und RNA, *IDH1/2*-Mutation mittels Kapillar- sowie Pyrosequenzierung und 1p/19q-Kodeletion via PCR-basierte Mikrosatelitenanalyse) fanden im Zentrum für Neuropathologie des Klinikums der Universität München statt.¹⁵³

2.4 MRT- und ¹⁸F-FET-PET-Bildgebung

Die MRT-Untersuchungen wurden auf 1,5 beziehungsweise 3,0 T-Scannern durchgeführt (Philips Intera 3T, Andover, MA and Signa HDxt, GE Healthcare, Milwaukee, WI). Die standardisierten MRT-Protokolle beinhalteten folgende Sequenzen: diffusionsgewichtete, FLAIR- und T₂- sowie T₁-gewichtete Gradientenechosequenzen. Die Schnittdicke betrug 1,2 mm und die Matrixgröße 256 × 256. Das Kontrastmittel (Gd) wurde intravenös verabreicht (0,1 mmol/kg Körpergewicht von Gadopentetatedimeglumin, Magnevist, Schering, Berlin, Deutschland).

Die ¹⁸F-FET-PET-Untersuchungen wurden am PET-Scanner ECAT EXACT HR+ Scanner (Siemens Healthcare) durchgeführt. Um standardisierte metabolische Bedingungen gewährleisten zu können, sollten alle Patienten mindestens sechs Stunden vor der Untersuchung nüchtern bleiben. Nach dem initialen Transmissionsscan wurde ein Bolus von 180 MBq ¹⁸F-FET intravenös verabreicht. Anschließend wurden 17 Frames im Rahmen der dynamischen Bildakquisition erstellt, diese wurden dann durch gefilterte Rückprojektion rekonstruiert und von Schwächungs- und Streustrahlenstörungen befreit.

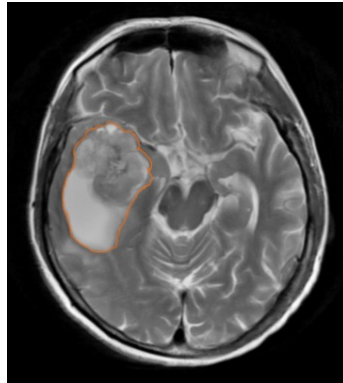
2.4.1 MRT-Auswertung

Die MRT-Bilder wurden im Programm Hybrid Viewer von Hermes Medical System analysiert. Dieses Programm verfügt nicht über automatische dreidimensionale Tumervolumenbestimmung und -berechnung, sondern erfordert eine manuelle Tumervolumenbestimmung.

Auf den T₂-Bildern erscheinen Tumoren als hyperintens; diese Bereiche wurden manuell schichtweise mittels der „region of interest“ (ROI) und anschließend als „volume of interest“ (VOI) erfasst und ausgewertet, für ein Beispiel siehe **Abbildung 2.1**.

Auf Bildern der Sequenz T₁ mit Kontrastmittel wurde das Tumervolumen als das kontrastmittelaufnehmende Areal analog zu der Methode im T₂ definiert.

Abbildung 2.1



Beispiel eines Tumors auf einem MRT T₂-Bild

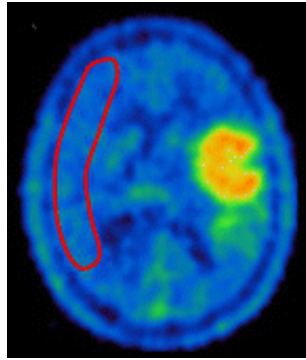
2.4.2 ¹⁸F-FET-PET-Auswertung

Bei den ¹⁸F-FET-PET-Daten wurde das biologische Tumervolumen (BTV) bestimmt. Dies erfolgte mit dem Programm Hybrid Viewer von Hermes Medical System. Als Erstes wurde die Hintergrundaktivität (BG) des gesunden Hirngewebes mittels Bestimmung der ¹⁸F-FET-Aufnahme in den Hintergrund-VOIs erfasst. Diese manuell definierten bogenförmigen Areale befanden sich auf der kontralateralen (nicht betroffenen) Hemisphäre und bestanden aus grauer und weißer Parenchymsubstanz, mit Aussparung der Basalganglien, des Ventrikelsystems und der größeren Gefäße, für ein Beispiel siehe **Abbildung 2.2**. Die VOIs wurden auf 5 – 6 übereinander liegenden Schnitten gemessen, sodass ihr Gesamtvolumen ca. 30 – 40 ml betrug.¹⁵⁴

Das BTV wurde im Programm semiautomatisiert dreidimensional bestimmt und berechnet, indem die Verhältnisse zwischen der ¹⁸F-FET-Aufnahme in den Tumorzellen und der ¹⁸F-FET-Aufnahme im Hintergrund bestimmt wurden (tumor-to-brain-ratio, TBR), für ein Beispiel siehe **Abbildung 2.3**. Offensichtliche Ausläufer (zum Beispiel Teile des Sinus sagittalis) wurden manuell korrigiert. Die BTVs stellten dann Areale von jeweils $TBR \geq 1,6$ sowie $\geq 1,8$ dar. Demnach gilt für BTV 1,6 $TBR \geq 1,6$ und für BTV 1,8 $TBR \geq 1,8$.

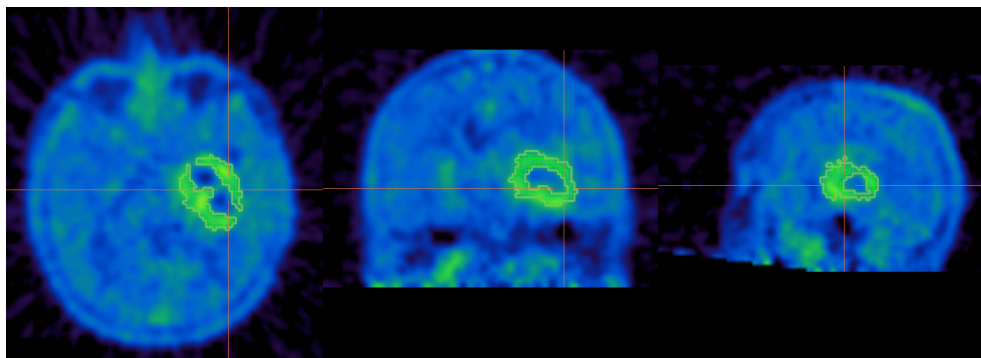
Im Anschluss wurden bei jedem Patienten die MRT- und ¹⁸F-FET-PET-Bilder semiautomatisch fusioniert und sorgfältig manuell korrigiert. Nun konnten die Überlappungsvolumina und exklusive Volumina von jeweils T₁, T₂ und BTV 1,6 und 1,8 bestimmt werden, siehe **Abbildung 2.4**.

Abbildung 2.2



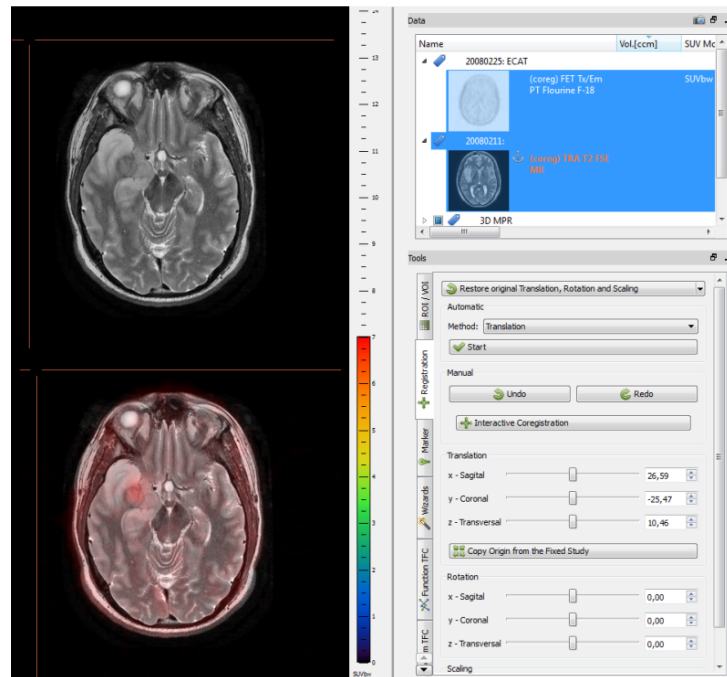
Beispiel für VOI¹⁵⁴

Abbildung 2.3



Beispiel eines ^{18}F -FET-aufnehmenden Tumors in allen drei Ebenen

Abbildung 2.4



Beispiel einer Bildfusion im Hybrid Viewer

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Programms SPSS 22.0 Software package (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Als Referenzpunkte galten die Daten der ersten chirurgischen Behandlung (operative Resektion oder stereotaktische Biopsieentnahme) sowie der Zeitpunkt des Rezidivs und des Todes beziehungsweise das Datum des letzten Patientenkontaktes. Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) und die Gesamtüberlebenszeit (overall survival, OS) wurden mithilfe des Kaplan-Meier-Schätzers erfasst. Univariate und multivariate Analysen wurden durchgeführt, um prognostische Faktoren für PFS und OS zu bestimmen.

Für die Analyse stufenloser Skalen wurden die Wilcoxon-Vorzeichen-Rank-Tests verwendet, und für numerische kategoriale Variablen und deren Vergleiche der Chi-Quadrat-Test. Der *t*-Test wurde für die Vergleiche intervallskalierter Merkmale innerhalb einer Kohorte angesetzt.

3. Ergebnisse

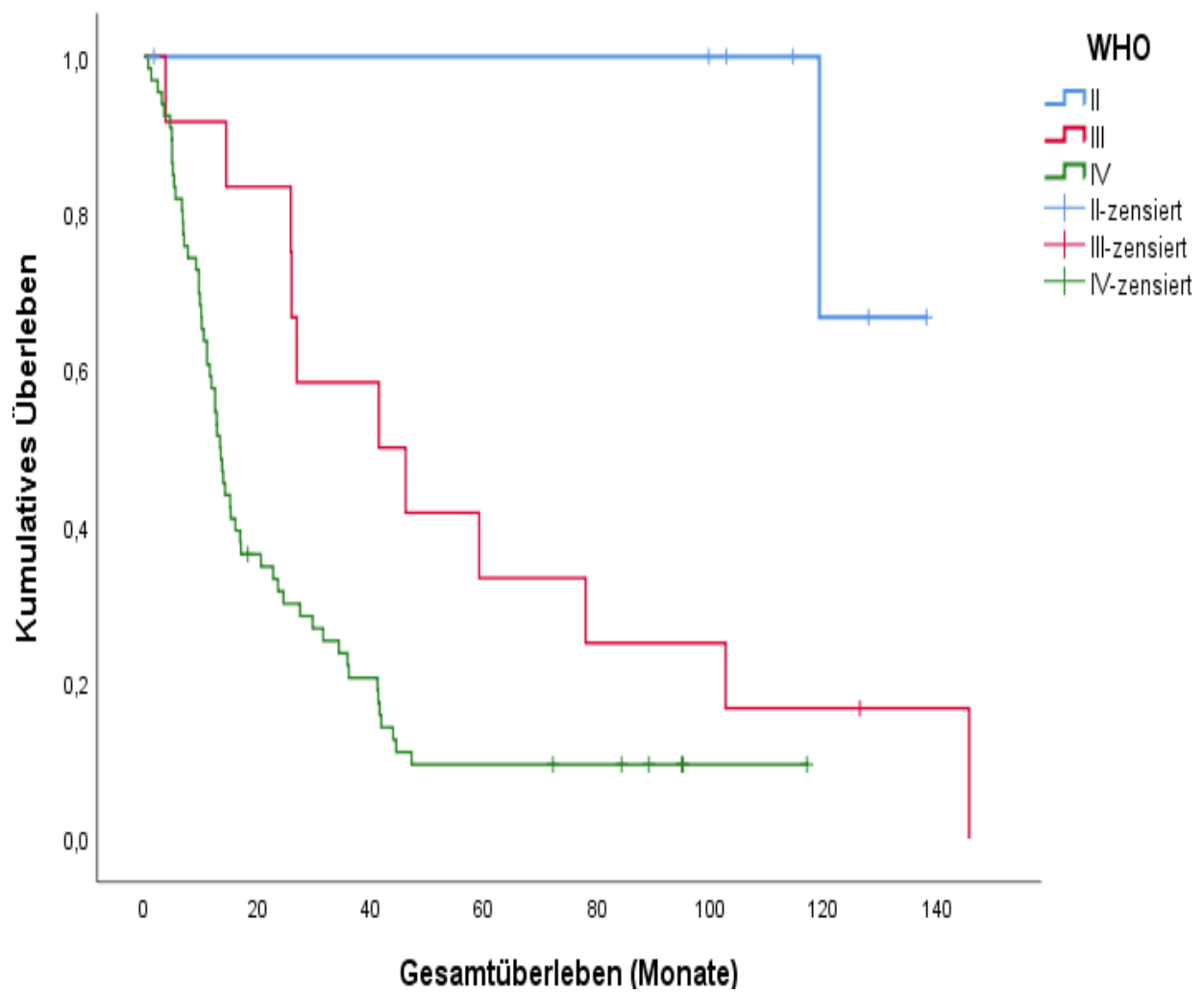
3.1 Patientenkollektiv

Innerhalb der Studie haben insgesamt 104 Patienten bei Verdacht auf ein primäres Gliom eine Bildgebung mittels MRT und ^{18}F -FET-PET erhalten. In 88 Fällen (84,5 %) zeigte sich eine Läsion in der MRT T₂-Sequenz mit einer konsekutiven ^{18}F -FET-Aufnahme; nur bei diesen Patienten konnte eine entsprechende volumetrische Analyse unter Einbeziehung des ^{18}F -FET-Volumens durchgeführt werden. In der histopathologischen Aufarbeitung nach stattgehabter stereotaktischer Probeentnahme oder mikrochirurgischer Resektion zeigte sich in der Majorität der Fälle (66/88 Patienten, 75 %) ein Glioblastom WHO IV, bei 15 Patienten (17 %) ein anaplastisches Astrozytom WHO III und in sieben Fällen (8 %) ein diffuses Astrozytom oder ein Oligodendrogliom WHO II.

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung am 15. Januar 2020 sind 71 Patienten verstorben und 67 Patienten erlitten einen Progress. Das mediane Überleben in der Gesamtgruppe betrug 16,9 Monate (13,4 Monate in der WHO IV, 41,4 Monate in der WHO III und Median nicht erreicht in der WHO II Gruppe; $p < 0,001$), das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 8,8 Monaten (7,6 Monate in der WHO IV Gruppe, 12,9 in der WHO III und 64,3 in der WHO II Gruppe; $p = 0,003$), siehe auch **Abbildung 3.1** und **3.2**.

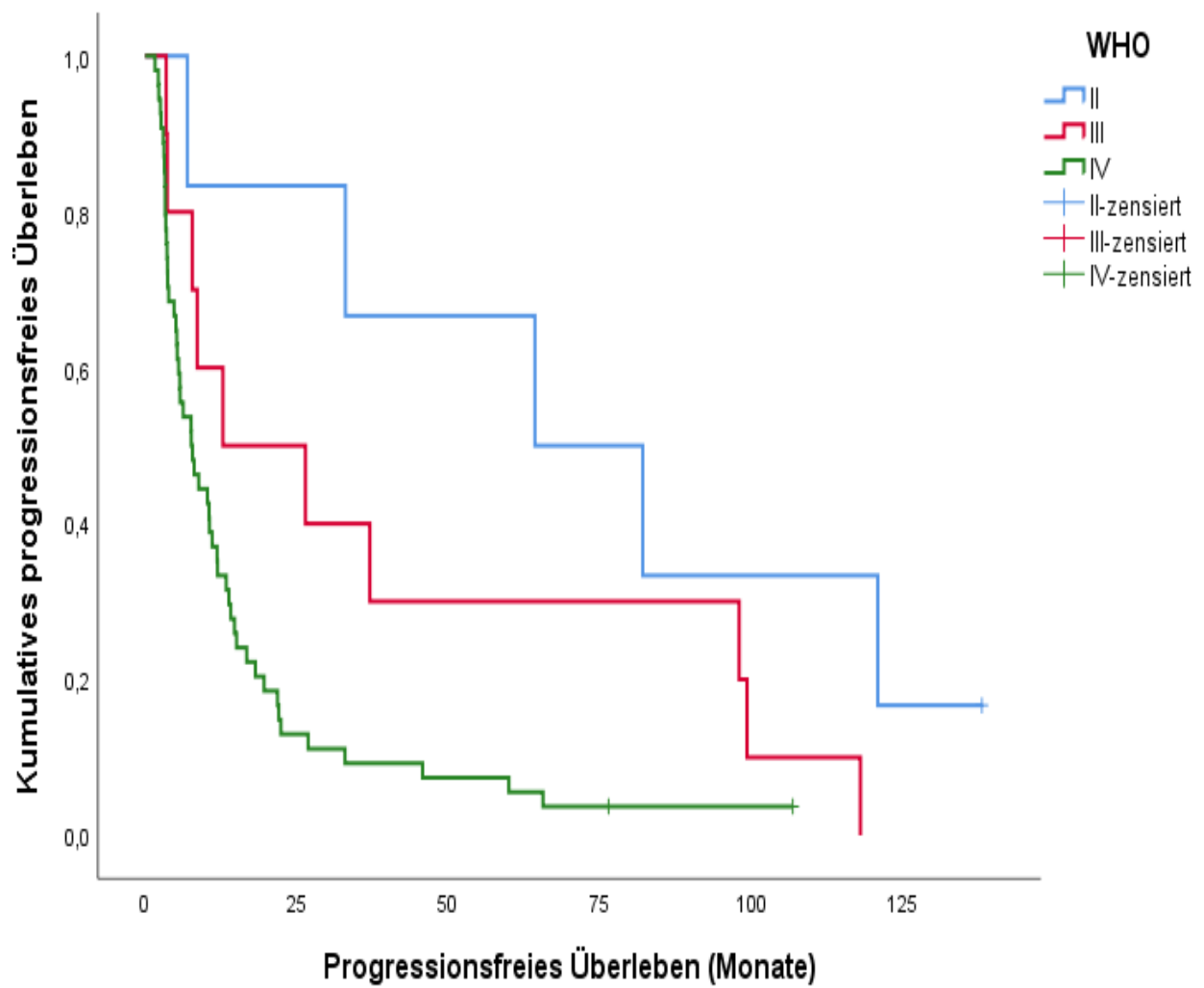
Eine Übersicht der klinischen Daten findet sich in **Tabelle 3.1**.

Abbildung 3.1



Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberlebenszeit für Gruppen WHO II – IV, $p < 0,001$

Abbildung 3.2



Kaplan-Meier-Kurve, progressionsfreie Zeit für Gruppen WHO II – IV, $p=0,003$

Tabelle 3.1

Patienten [n]	88
Geschlecht	
Weiblich	36
Männlich	52
WHO Grad	
II	7
III	15
IV	66
Alter [Jahre]	
Durchschnittsalter	54,8
Medianalter	59
MGMT-Promotor-Methylierung	
Vorhanden	46
Nicht vorhanden	39
Keine Daten	3
IDH1/2-Mutation	
Vorhanden	20
Nicht vorhanden	24
Keine Daten	44
1p/19q-Kodeletion	
Vorhanden	16
Nicht vorhanden	53
Keine Daten	19

Klinische Daten des Patientenkollektivs

3.2 Volumenanalyse und Mustercharakterisierung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, zum einen eine Volumetrie entsprechend dem morphologischen Tumoranteil (MRT) und dem stoffwechselaktiven Tumoranteil (^{18}F -FET-PET) durchzuführen und somit mögliche Unterschiede in den beiden bildgebenden Modalitäten aufzudecken. Eine Übersicht der einzelnen Volumina findet sich in **Tabelle 3.2**.

Zum anderen sollten Überlappungen der beiden Volumina aufgezeigt und die Relevanz einer solchen Überschneidung für den klinischen Verlauf aufgezeigt werden. Insgesamt zeigte es sich hier im Median mit 25,33 ml ein kleineres Volumen im ^{18}F -FET (BTV 1,6) als in der T_2 (55,01 ml, $p < 0,001$). Das KM-aufnehmende Volumen (sofern vorhanden, insgesamt bei 78 Patienten, davon 58 in WHO IV und 13 in WHO III Gruppe) war mit im Median von 13,12 ml kleiner ($p < 0,001$) als das T_2 -Volumen und kleiner als das ^{18}F -FET-Volumen

($p < 0,001$). In allen Fällen zeigte sich eine Überlappung des $T_2/^{18}\text{F}$ -FET-Volumens. Eine Überlappung des $\text{KM}/^{18}\text{F}$ -FET-Volumens lag in 72 Fällen vor, in 16 Fällen nicht.

Die vorliegenden Überlappungen wurden im nächsten Schritt einer Volumenmusteranalyse unterzogen, die im Folgendem genauer beschrieben wird.

Tabelle 3.2

Volumen [ml] Patient	T₁ mit Nekrose	T₁ ohne Nekrose	T₂ mit Ödem	T₂ ohne Ödem	¹⁸F-FET- PET BTB 1,6	¹⁸F-FET- PET BTB 1,8
S.A.	15,00	6,13	64,89	7,89	36,10	27,69
W.A.	27,84	15,07	54,42		43,20	36,66
S.B.	6,04	4,31	8,65		13,12	8,48
S.B.	39,19	23,97	124,48		74,44	48,24
D.B.	1,17	0,57	2,85		4,60	2,44
U.B.	52,01	18,56	71,38		54,97	40,09
E.B.	80,67	16,87	108,16		25,04	16,15
E.B.		6,57	27,95		14,58	10,75
M.B.	10,04	7,39	33,24		15,69	12,53
R.B.	65,30	44,79	81,43		99,34	87,91
C.C.	2,51	1,41	3,80		24,48	16,51
P.D.	0,25	0,22	13,99		5,89	2,61
S.E.	8,59	5,70	50,10		38,23	30,85
J.E.	87,86	28,48	95,33		50,49	26,75
R.F.	14,60	8,05	17,97		60,50	47,40
N.F.	50,38	20,27	113,97		39,76	27,62
J.F.	25,42	6,73	35,59	16,96	16,52	12,61
J.F.	2,90	1,66	71,29	0,68	6,88	2,91
L.F.	16,96	11,08	68,71	2,79	37,38	29,32
E.F.			18,71		23,60	17,01
H.G.	34,24	17,79	42,53		48,02	39,10
H.G.	34,86	13,80	81,84	9,28	16,67	6,73

K.G.	98,82	55,20	149,71		101,69	86,26
K.G.	29,28	9,29	42,02		25,62	16,35
E.G.	32,32	11,96	35,84		45,15	31,54
E.G.	80,56	45,43	81,02		77,84	52,19
W.G.	18,98	9,40	81,77		26,39	16,03
N.H.	78,95	42,68	164,95		93,48	77,69
H.H.			64,04		16,42	5,05
M.H.			14,06	4,66	5,40	3,35
U.H.			55,59	5,01	52,11	43,68
I.H.	41,21	23,04	43,45	17,70	54,68	41,39
I.K.	14,35	7,72	16,23		48,40	69,68
W.K.	11,99	4,91	27,72		14,96	10,07
H.K.		0,26	134,03		51,43	29,79
H.K.	9,04	2,58	15,45		35,97	28,90
M.K.	6,19	3,53	24,14		10,38	7,52
A.K.	35,78	20,95	44,74		80,96	60,53
F.K.	96,22	30,24	114,42		9,75	3,88
P.L.	41,64	17,57	59,60		55,25	42,88
H.L.	19,04	11,75	167,33		38,73	27,39
G.L.	127,07	54,15	134,94		118,71	93,71
A.M.	58,13	29,33	61,88		95,00	73,75
A.M.			57,85		15,71	7,98
S.M.			182,23		55,25	32,31
E.N.	40,18	22,84	163,73		77,11	59,52
J.N.	36,53	17,45	92,32		28,80	20,33
F.O.	11,19	5,70	56,53		60,18	43,55
B.O.			99,61		47,51	32,82
E.P.	8,90	5,46	67,85	1,10	17,35	13,06
M.P.	14,24	6,46	78,06		10,53	3,11
D.R.		0,29	33,49		23,30	16,56
W.R.	24,95	14,01	37,57		47,04	40,05
T.S.	16,85	13,23	115,52	13,72	30,64	25,22
H.S.	43,16	14,42	72,72	26,46	34,21	20,91
O.S.	28,25	16,13	110,53	2,34	51,22	42,51
G.S.	24,92	9,64	111,56		42,07	34,55

M.S.	9,28	5,66	61,75	2,49	22,95	15,94
F.S.	20,34	7,95	49,57		8,31	2,90
E.S.			13,43		21,31	15,87
I.S.	19,50	9,40	20,16		28,06	21,46
P.W.		0,44	139,88		42,54	22,47
R.W.	35,74	23,55	42,07		66,93	57,96
J.W.		0,33	8,33		3,92	2,28
P.W.	28,10	19,00	69,51	13,25	28,04	19,83
G.E.		0,05	91,20		4,53	2,11
D.K.		1,89	16,39		6,54	3,56
Y.V.		0,00	98,60		2,20	0,39
H.Z.		0,23	23,32		7,15	2,28
K.K.		0,08	68,75		45,02	17,08
A.P.		6,02	123,43		52,26	38,88
B.F.		0,07	14,80		4,95	0,44
N.K.		0,26	31,77		5,81	2,54
S.F.		0,00	67,66		3,27	1,65
A.W.		42,46	48,22		46,95	40,22
H.J.		2,33	50,33		14,16	8,65
F.S.		2,68	73,38		2,32	0,15
S.S.		0,07	13,31		12,43	10,05
H.H.	3,71	2,52	11,71		17,77	14,10
H.R.		0,02	17,85		2,97	1,09
M.L.		0,21	77,99		3,75	1,49
A.A.		0,19	2,34		4,01	1,09
T.F.		0,04	30,69		0,04	0,03
U.S.		0,33	51,75		15,46	9,70
C.A.		1,00	45,63		7,58	4,64
M.F.		0,28	10,11		0,23	0,00
K.Z.		0,00	23,68		11,39	6,46
P.K.		0,19	46,22		12,84	5,74

Volumenanalyse des Patientenkollektivs

3.2.1 Volumenmusteranalyse ^{18}F -FET/ T_2

Um unterschiedliche Muster definieren zu können, wurden folgende mathematische Überlegungen angestellt über:

- den Anteil der Überlappung beider Volumina am T_2 -Volumen

$$\frac{\text{Überlappung } ^{18}\text{F-FET} + \text{T}_2}{\text{T}_2} = x$$

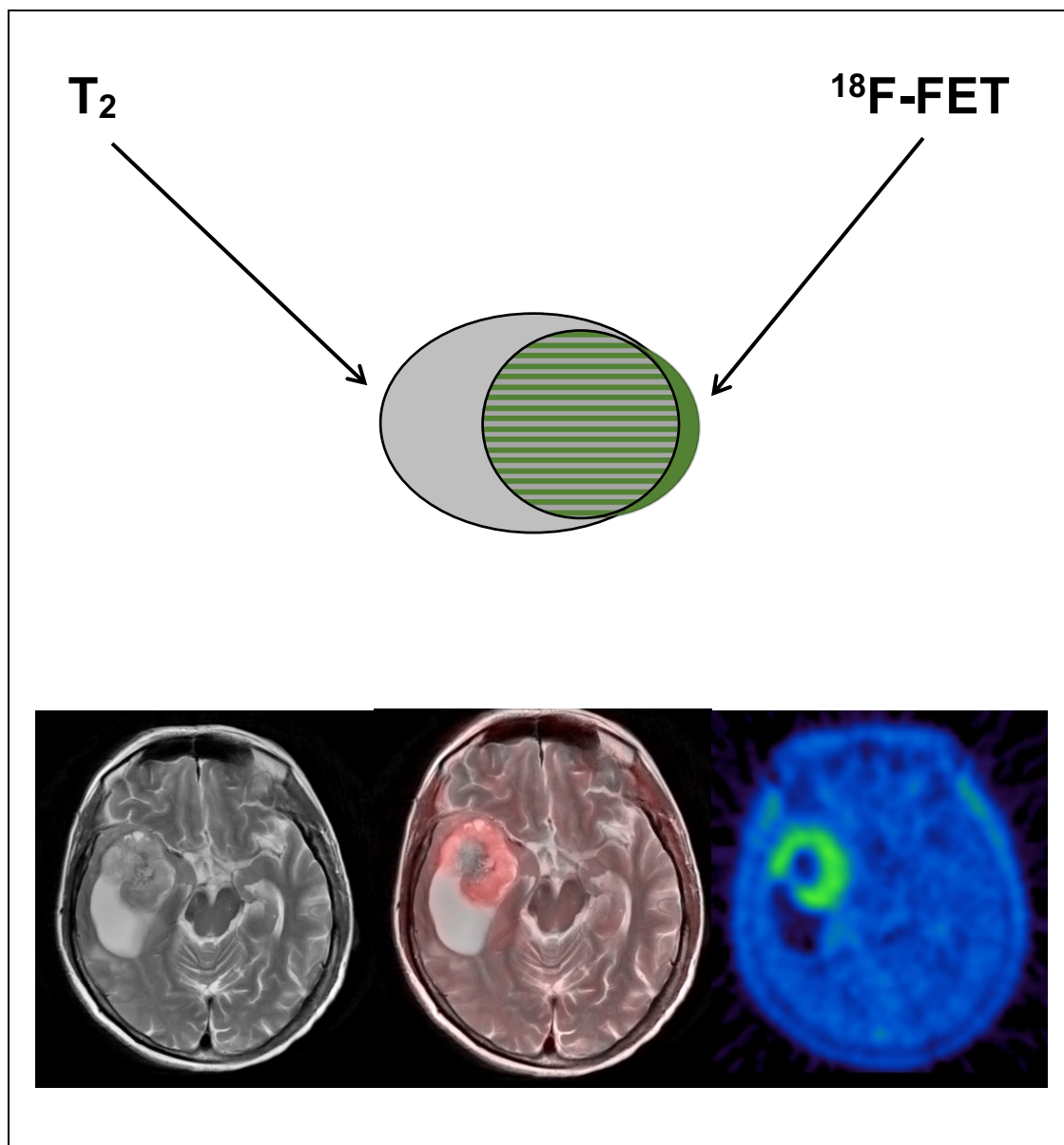
- den Anteil der Überlappung beider Volumina am ^{18}F -FET-Volumen

$$\frac{\text{Überlappung } ^{18}\text{F-FET} + \text{T}_2}{^{18}\text{F-FET}} = y$$

Muster 1 ist charakterisiert durch ein größeres T_2 -Volumen, das nahezu das komplette ^{18}F -FET-Volumen in sich miteinschließt, zugleich präsentiert sich das T_2 -Volumen mit einem großen exklusiven Volumenanteil, welcher nicht ein Teil der Überlappung ist (siehe **Abbildung 3.3**). Das ^{18}F -FET-Volumen ist verhältnismäßig kleiner und verfügt nur über einen kleineren Anteil am exklusiven Volumen. Daraus resultieren niedrige Werte für x und hohe Werte für y , rechnerisch kann man dieses Muster demnach als $\frac{x}{y} < 0,5$

beschreiben. Dieses Muster kam am häufigsten vor und traf auf 48 (54,5 %) Patienten zu.

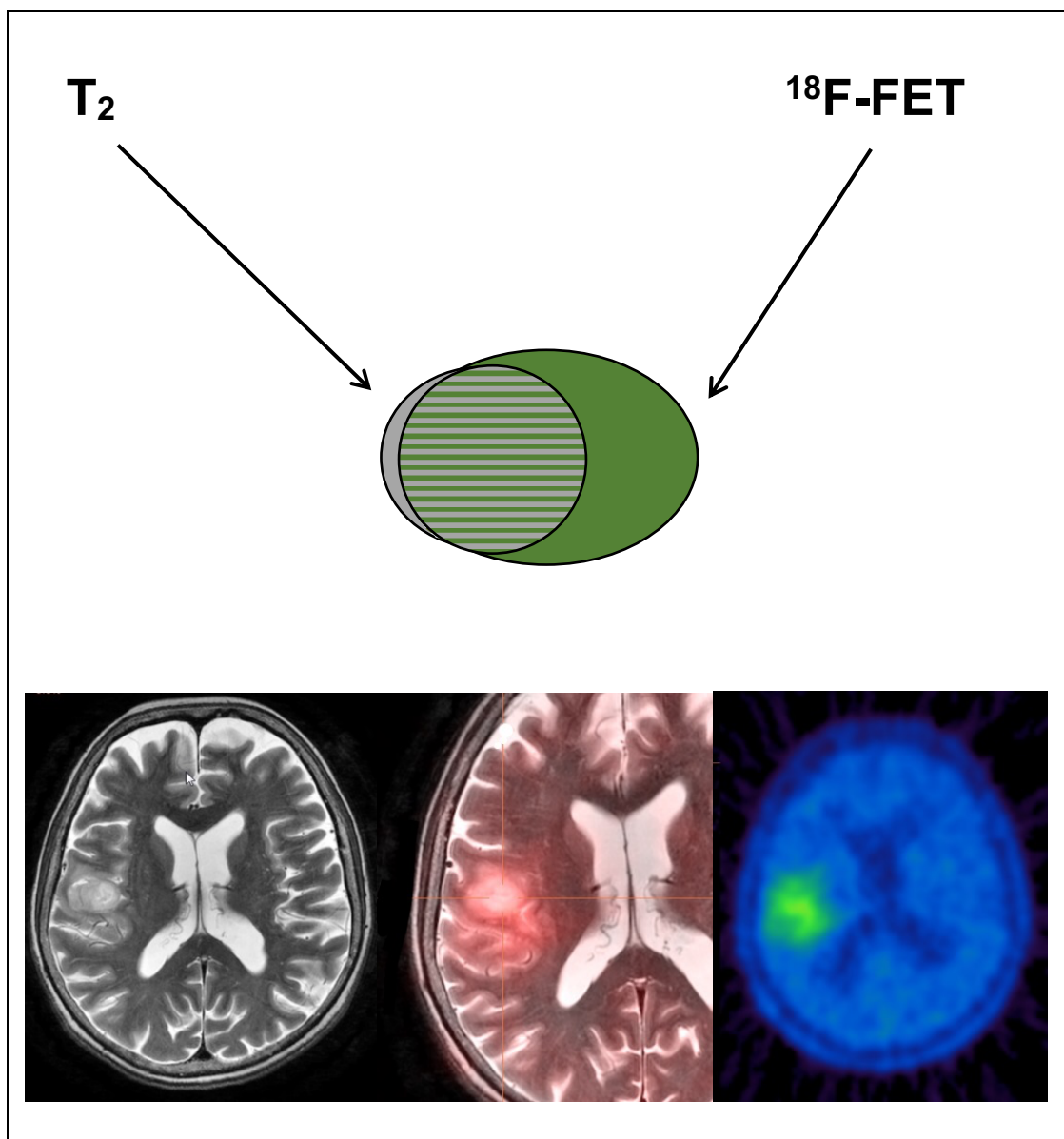
Abbildung 3.3



Grafische Darstellung und Beispiel für Muster 1

Beim Muster 2 ist die Situation genau umgekehrt; das wesentlich größere ^{18}F -FET-Volumen beinhaltet den Großteil des T_2 -Volumens, darüber hinaus zeigt es zusätzlich noch eine große Portion am exklusiven Volumen. Das T_2 -Volumen ist kleiner und nahezu komplett im ^{18}F -FET-Volumen eingeschlossen (siehe **Abbildung 3.4**). Bei diesem Muster ist x hoch, y hingegen eher niedrig, mathematisch äußert sich das Verhältnis als $\frac{x}{y} > 1,5$. Die Kriterien des Musters 2 erfüllten 12 (13,6 %) Patienten.

Abbildung 3.4



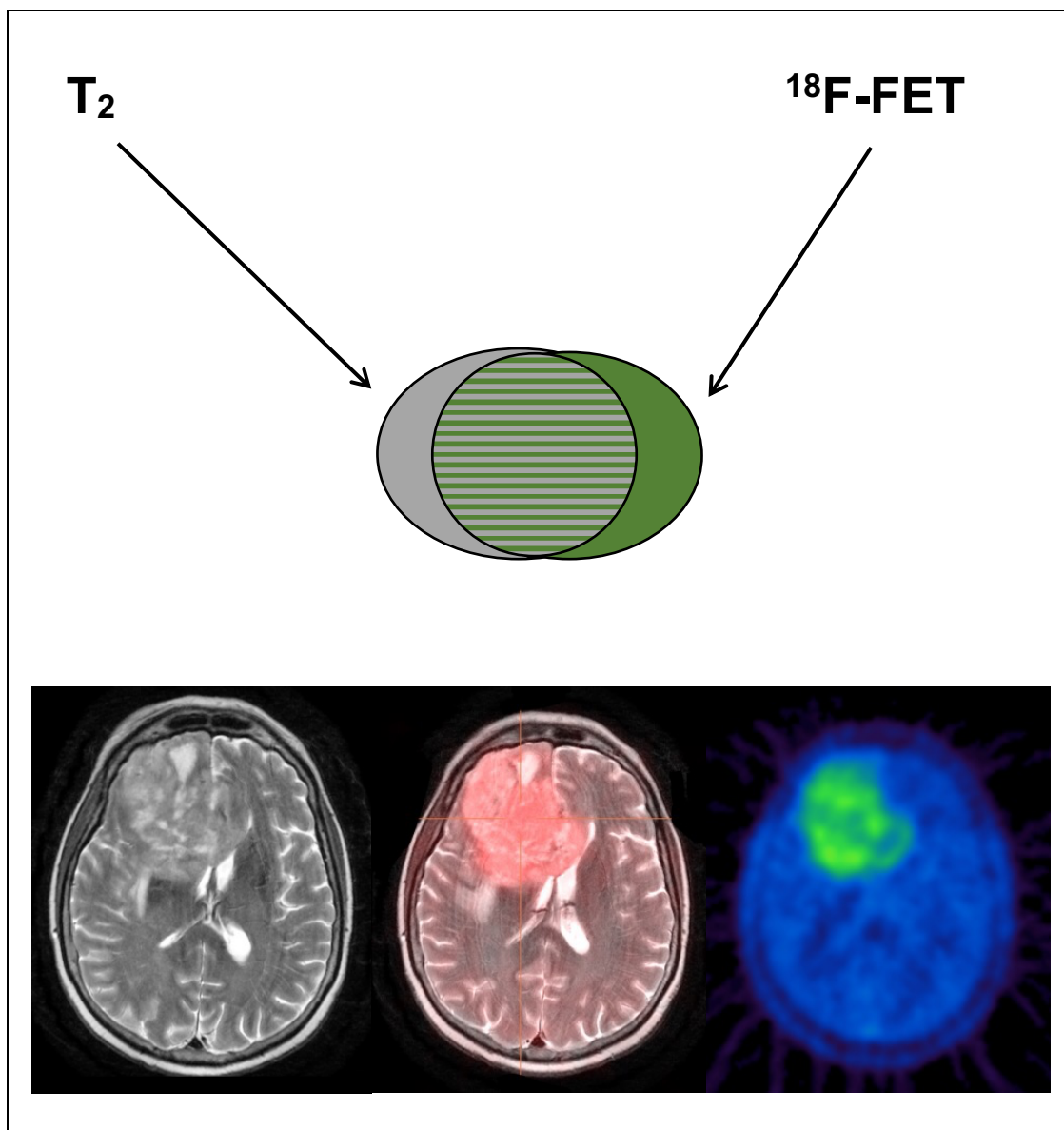
Grafische Darstellung und Beispiel für Muster 2

Die Situation der Muster 3 und 4 ist in Anbetracht der Symmetrie analog und die Werte für $\frac{x}{y}$ nehmen Werte zwischen 0,5 und 1,5 ein.

Muster 3 verfügt über einen hohen Überlappungsanteil beider Volumina sowie einen verhältnismäßig niedrigeren Anteil der exklusiven Volumina der jeweiligen Modalität (siehe **Abbildung 3.5**). Das Kriterium für das Muster 3 sind Werte $x > 0,5$ und $y > 0,5$.

Insgesamt konnte Muster 3 in 15 Patienten bzw. 17,1 % der Gesamtgruppe identifiziert werden.

Abbildung 3.5

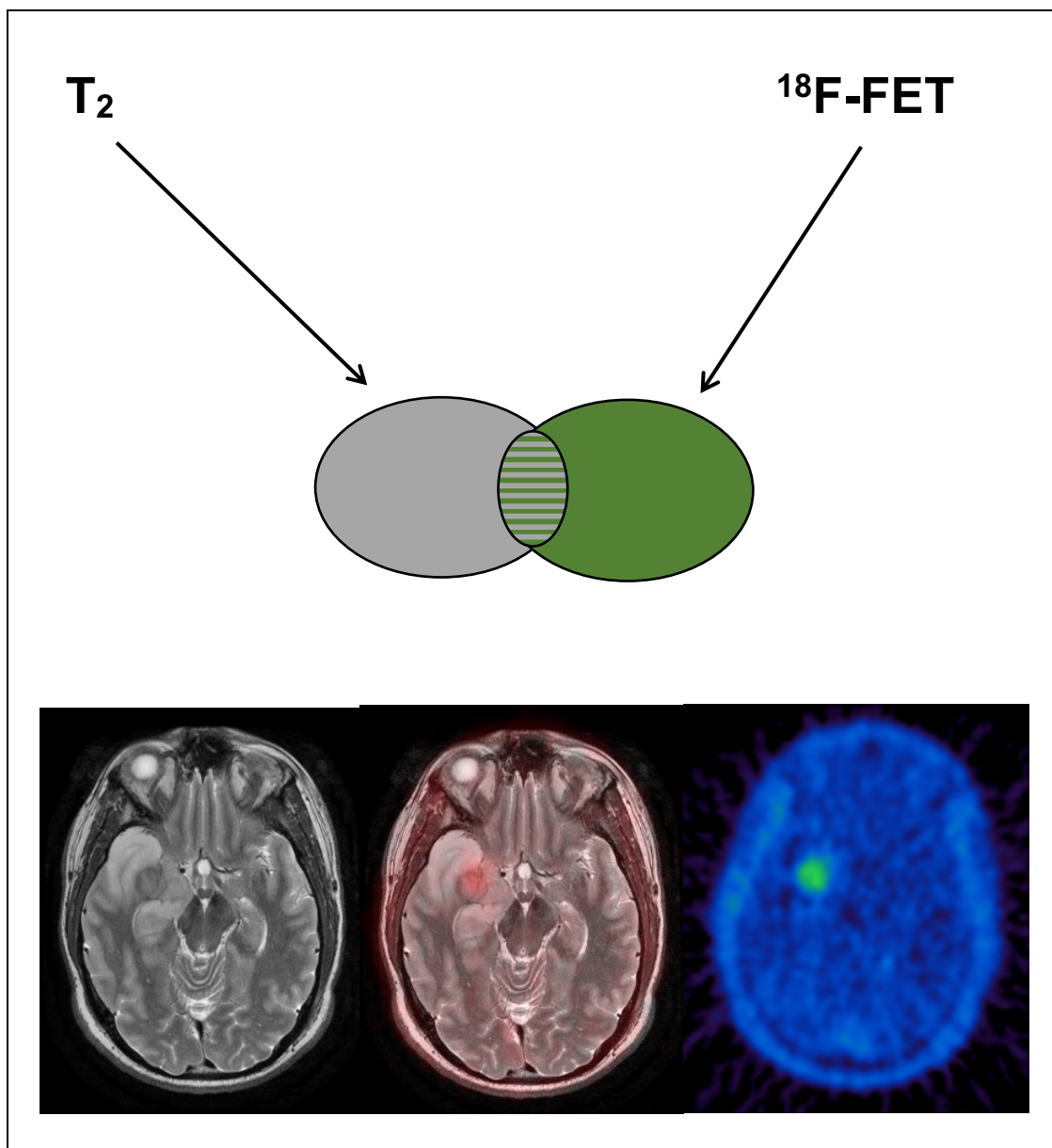


Grafische Darstellung und Beispiel für Muster 3

Muster 4 zeigt eine Symmetrie mit nur jeweils einem kleinen Anteil an Überlappung, wohingegen sowohl T₂ als auch ¹⁸F-FET einen höheren exklusiven Volumenanteil aufweisen (siehe **Abbildung 3.6**). Das Kriterium war hier demnach $x < 0,5$ und $y < 0,5$.

Im Patientenkollektiv wiesen 13 (14,8 %) Patienten die Charakteristika dieses Musters auf.

Abbildung 3.6



Grafische Darstellung und Beispiel für Muster 4

Es bestand kein statistischer Zusammenhang zwischen den einzelnen Mustern und Tumorgrad nach WHO-Klassifikation, *MGMT*-Promotor-Methylierung, *IDH1/2*-Mutation oder 1p/19q-Kodeletion.

3.2.2 Klinischer Verlauf in Abhängigkeit der Volumenmuster

Im Folgenden wurde der Zusammenhang zwischen dem progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben mittels univariater Regressionsanalyse überprüft und entsprechende Kaplan-Maier Kurven erstellt (siehe **Tabelle 3.3** und **Abbildungen 3.7** und **3.8**).

Das beste Outcome bezüglich des progressionsfreien Intervalls hatten Patienten mit dem Volumenmuster 1, das schlechteste dann die Patienten mit dem Muster 2. Die Gesamtüberlebenszeiten der unterschiedlichen Muster zeigten eine ähnliche Tendenz wie die progressionsfreien Zeiten, allerdings hier mit einem deutlichen Vorteil zugunsten der Patienten mit Muster 1.

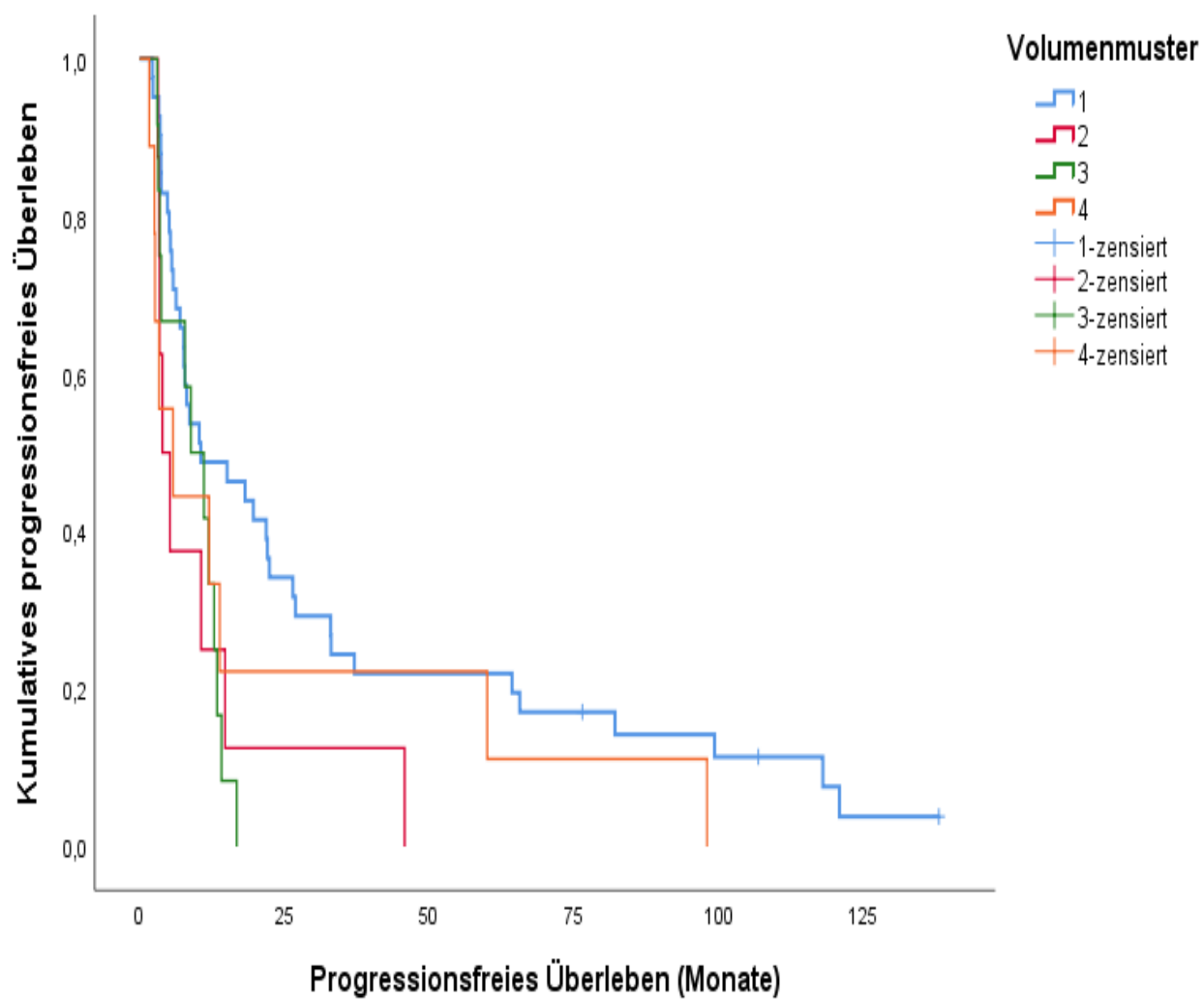
Insgesamt zeigt sich, dass Patienten mit Muster 1 bezüglich des PFS und des OS einen Vorteil zu haben scheinen. Wenn man diese Gruppe (n = 48) mit den Gruppen 2 – 4 zusammengefasst (n = 40) vergleicht, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied im PFS – 10,5 (KI95% 0-23,2) Monate in der Gruppe vom Muster 1 gegenüber 7,8 (KI95% 1,5-14,2) Monaten in der die übrigen Muster umfassenden Gruppe; p=0,007, siehe **Abbildung 3.9**. Ähnlich verhält es sich auch beim Gesamtüberleben: 29,7 (KI95% 18,9-40,6) Monate in der Muster 1 Gruppe versus 11,6 (KI95% 9,1-14,5) Monate in der Muster 2 – 4 Gruppe; p=0,017, siehe **Abbildung 3.10**.

Tabelle 3.3

Muster	PFS [median, Monate]	KI [(95%), Monate]	OS [median, Monate]	KI [(95%), Monate]
Muster 1 (48 Patienten)	10,5	0-23,2	29,7	18,9–40,6
Muster 2 (12 Patienten)	3,9	1,4-6,4	11,1	9,0-13,1
Muster 3 (15 Patienten)	8,8	3,3-14,4	12,5	8,3-16,7
Muster 4 (13 Patienten)	5,7	0-12,8	9,6	0,1-19,2
Gesamt (88 Patienten)	8,8	5,5-12,0	16,9	8,3-25,5
p-Wert	0,05		0,11	

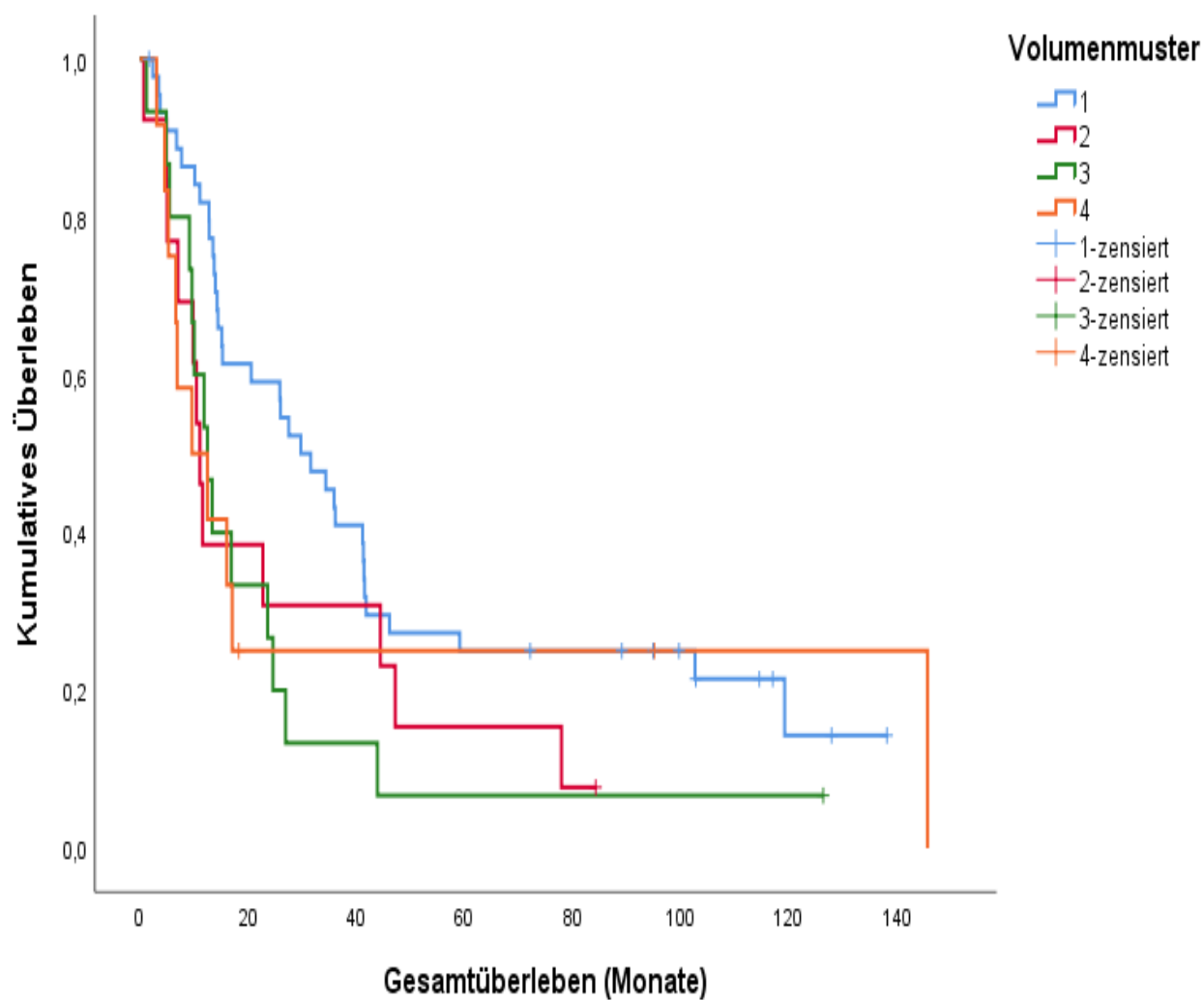
Progressionsfreie und gesamte Überlebenszeit für Muster 1 – 4

Abbildung 3.7



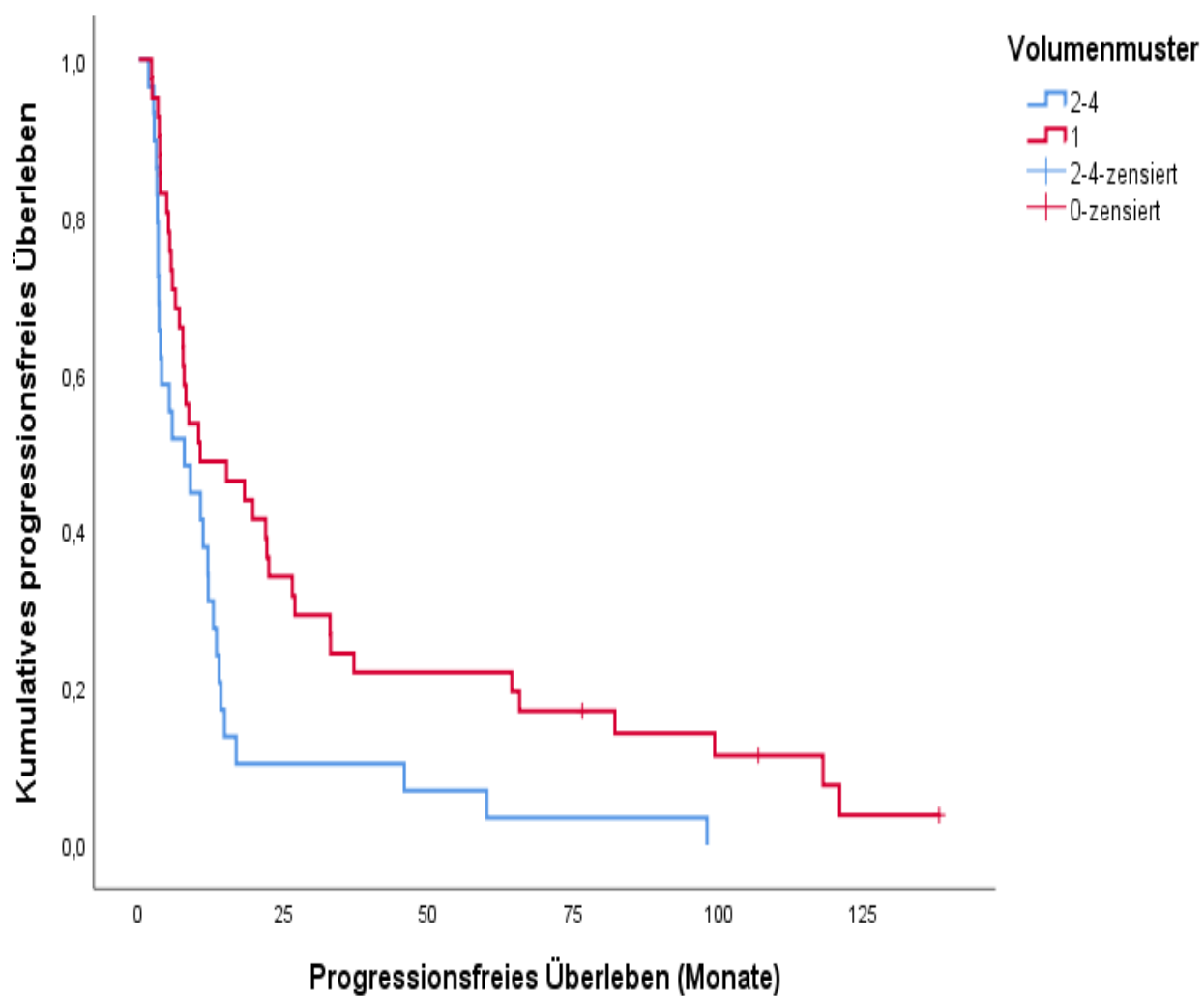
Kaplan-Meier-Kurve, progressionsfreie Zeit für Muster 1 – 4, $p=0.05$

Abbildung 3.8



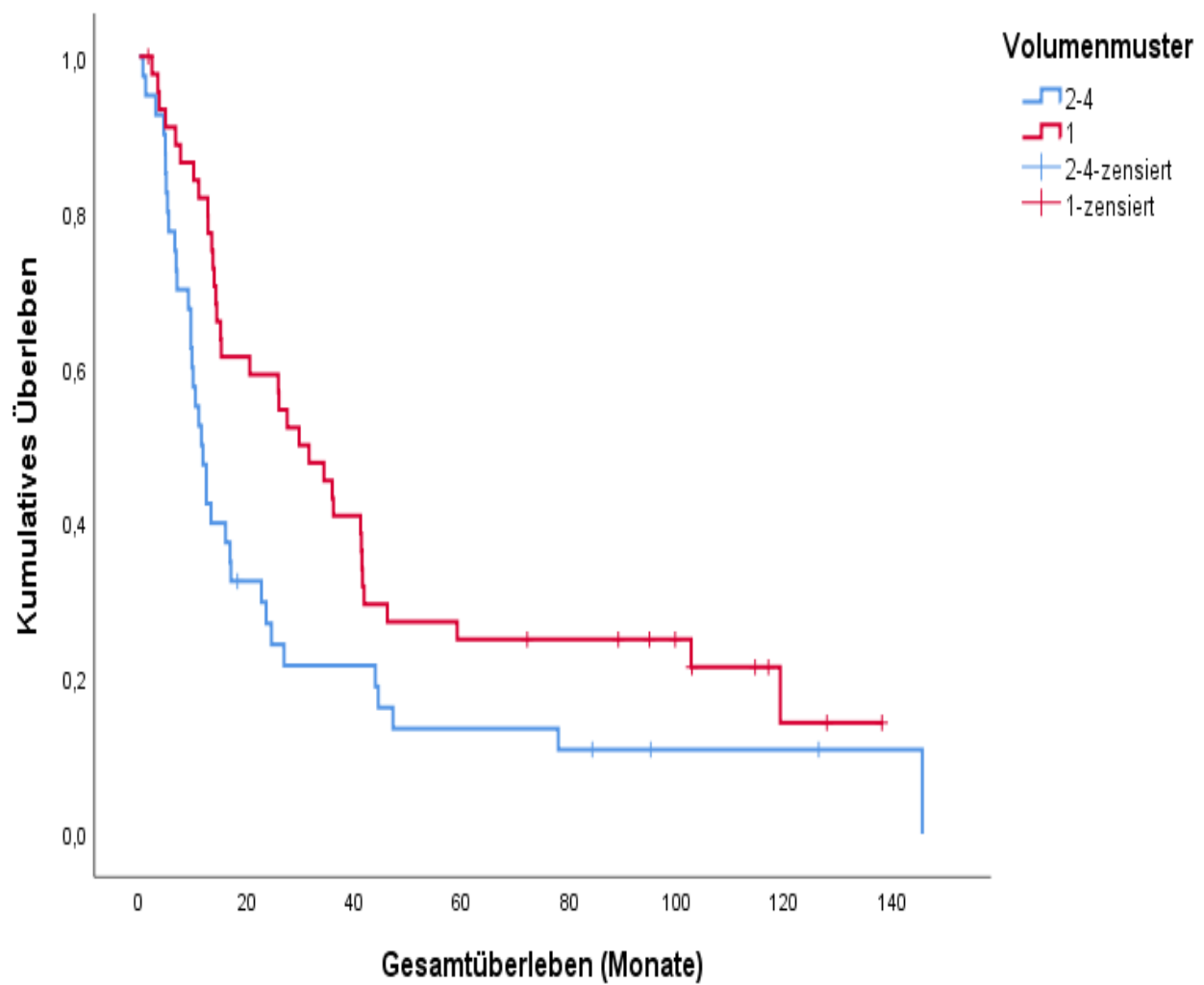
Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberlebenszeit für Muster 1 – 4, $p=0.11$

Abbildung 3.9



Kaplan-Meier-Kurve, progressionsfreie Zeit für Muster 1 vs. für übrige Muster,
 $p=0,007$

Abbildung 3.10



Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberlebenszeit für Muster 1 vs. für übrige Muster,
 $p=0,017$

3.3 Volumenmuster in der Glioblastomkohorte

Da der größte Anteil unserer Studienpopulation aus Glioblastompatienten bestand, haben wir die Verteilung der Volumina und der entsprechenden 4-Gruppen Volumenmuster in dieser 66 Patienten umfassenden Kohorte separat untersucht. Im ersten Schritt haben wir die Korrelation des Outcomes mit den Volumenmustern überprüft; des Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen einer auf MRT-Daten allein basierenden Bestrahlungsplanung im Vergleich zu der zusätzlichen Einbeziehung des ^{18}F -FET-Volumens evaluiert. Im dritten Schritt wurde die Abhängigkeit der Volumenmuster vom gewählten Cut-off Schwellenwert für das ^{18}F -FET-PET, nämlich 1,6 versus 1,8 deskriptiv untersucht.

3.3.1 Patientencharakteristika

Alle Patienten dieser Kohorte verfügten über eine ^{18}F -FET-aufnehmende Läsion und darüber hinaus ließen sich bei allen sowohl ein BTV 1,6 als auch BTV 1,8 bestimmen. Im Median zeigten sich beide Volumina in ^{18}F -FET-PET (BTV 1,6 36,04 ml, BTV 1,8 25,99 ml) kleiner als in der T_2 (60,68 ml, $p < 0,001$). Das mediane KM-aufnehmende Volumen wurden zum einen mit Nekrose (22,53 ml), zum anderen ohne Nekrose (11,15 ml) erfasst. Hier zeigten sich beide KM-Volumina kleiner als das T_2 -Volumen ($p < 0,001$) und kleiner als ^{18}F -FET BTV 1,6 ($p < 0,001$). Im Vergleich mit ^{18}F -FET BTV 1,8 erwies sich das KM-Volumen ohne Nekrose als kleiner ($p < 0,001$), das KM-Volumen mit Nekrose zeigte keine signifikante Differenz ($p = 0,214$). Eine Volumenüberlappung lag bei allen Patienten für $T_2/^{18}\text{F}$ -FET vor. In allen Fällen außer einem Patienten zeigte sich eine Überlappung des KM-/ ^{18}F -FET-Volumens.

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 7,6 Monate, 52 Patienten erlitten ein Rezidiv. Das Gesamtüberleben in dieser Gruppe lag bei 13,4 Monaten, zum Zeitpunkt des Follow-up am 15.01.2020 sind 59 von 66 Patienten verstorben.

3.3.2 Volumenmusteranalyse

Die Analyse der einzelnen Muster 1 – 4 in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben erfolgte analog zur Gesamtgruppe (siehe **Tabelle 3.4** und **Abbildungen 3.11** und **3.12**).

Die längste progressionsfreie Überlebenszeit hatten Patienten mit dem Muster 3, die kürzeste Patienten mit dem Muster 4. Das Outcome bezüglich der Gesamtüberlebenszeit zeigt hier den gleichen Trend wie in der Gesamtgruppe: am besten schneiden die Patienten mit dem Muster 1 ab.

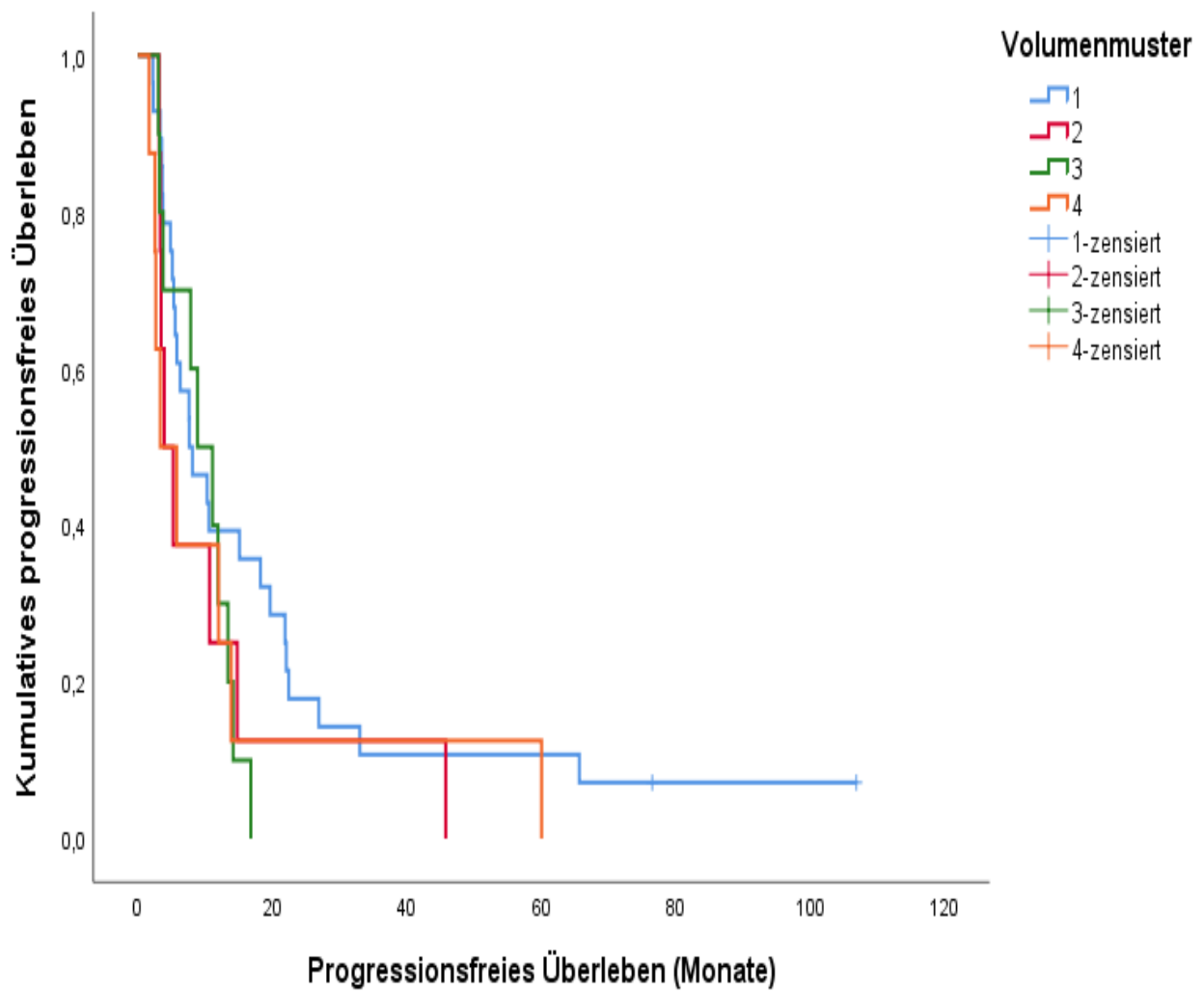
Generell zeigt sich ein Vorteil im Outcome bezüglich des PFS und OS zugunsten der Patienten mit Muster 1, wenn man diesen (n = 31) mit den zusammengefassten Mustern 2 – 4 (n = 35) vergleicht. PFS ist mit 7,6 (KI95% 2,4-12,8) Monaten länger bei Patienten mit Muster 1 als bei Patienten mit den übrigen Mustern (5,7 (KI95% 0-11,9) Monate); p=0,09, siehe **Abbildung 3.13**. Nochmal deutlicher wird diese Tendenz beim Gesamtüberleben: 15,2 (KI95% 0-33,0) Monate in der Muster 1 Gruppe versus 10,5 (KI95% 7,9-13,0) Monate in der Muster 2 – 4 Gruppe; p=0,05, siehe **Abbildung 3.14**.

Tabelle 3.4

Muster	PFS [median, Monate]	KI [(95%), Monate]	OS [median, Monate]	KI [(95%), Monate]
Muster 1 (31 Patienten)	7,6	2,4-12,8	15,2	0–33,0
Muster 2 (10 Patienten)	3,9	1,4-6,4	10,5	8,4-12,6
Muster 3 (13 Patienten)	8,8	3,8-13,9	11,9	8,5-15,2
Muster 4 (12 Patienten)	3,3	0-7,6	9,6	3,3-15,9
Gesamt (66 Patienten)	7,6	4,0-11,3	13,4	11,3-15,5
p-Wert	0,41		0,19	

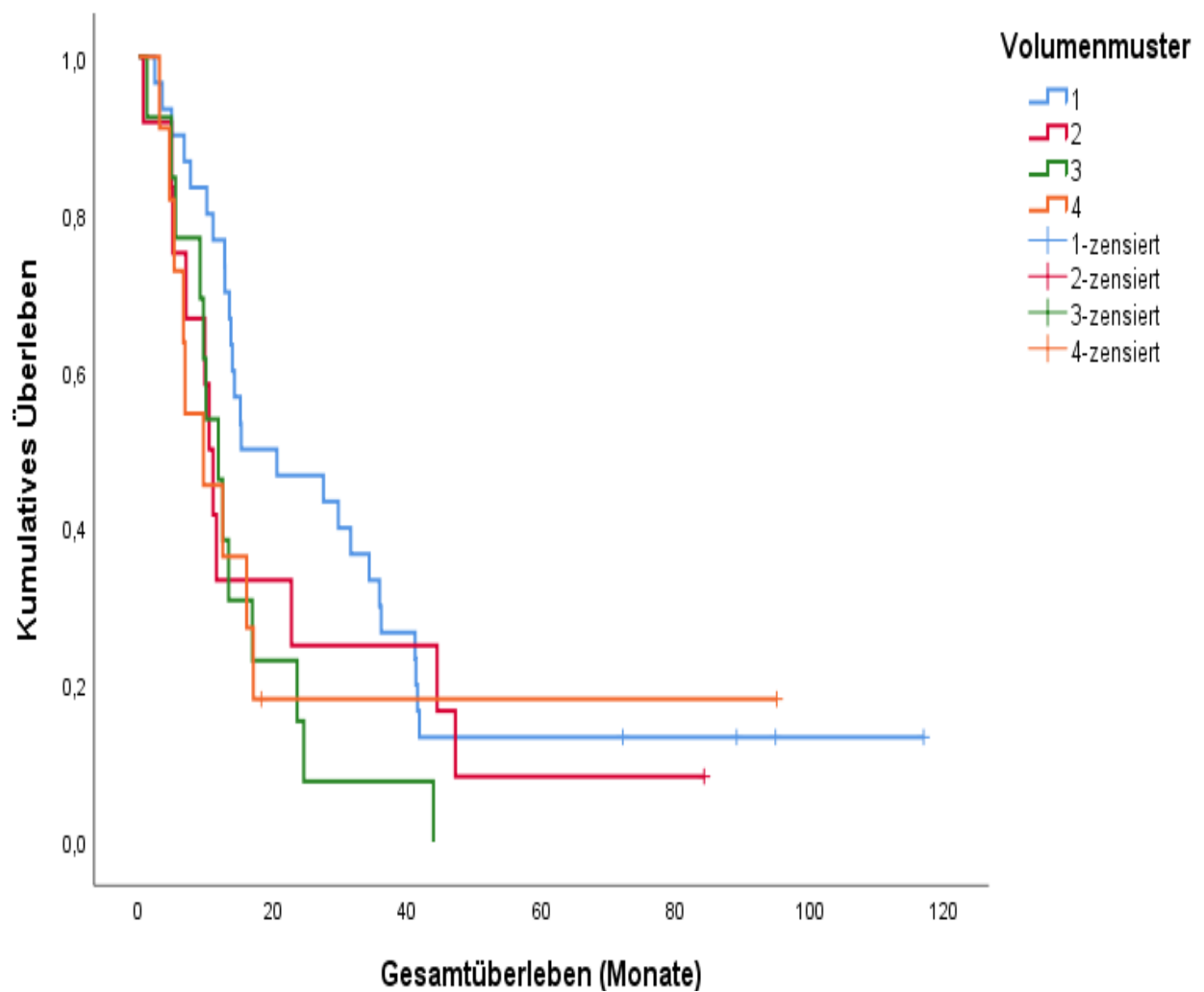
Progressionsfreie und gesamte Überlebenszeit für Muster 1 – 4 bei
Glioblastompatienten

Abbildung 3.11



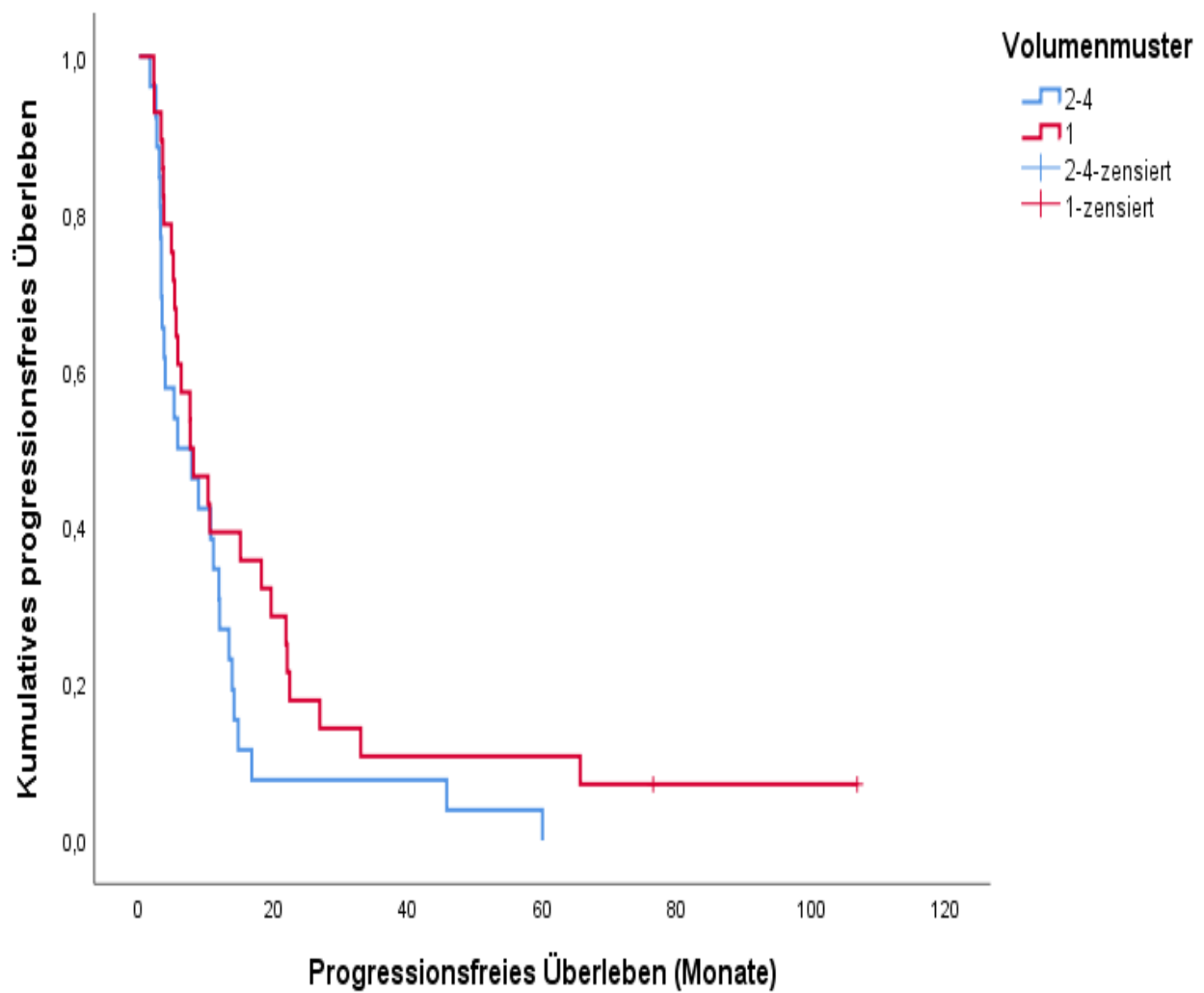
Kaplan-Meier-Kurve, progressionsfreie Zeit für Muster 1 – 4 bei
Glioblastompatienten, $p=0,41$

Abbildung 3.12



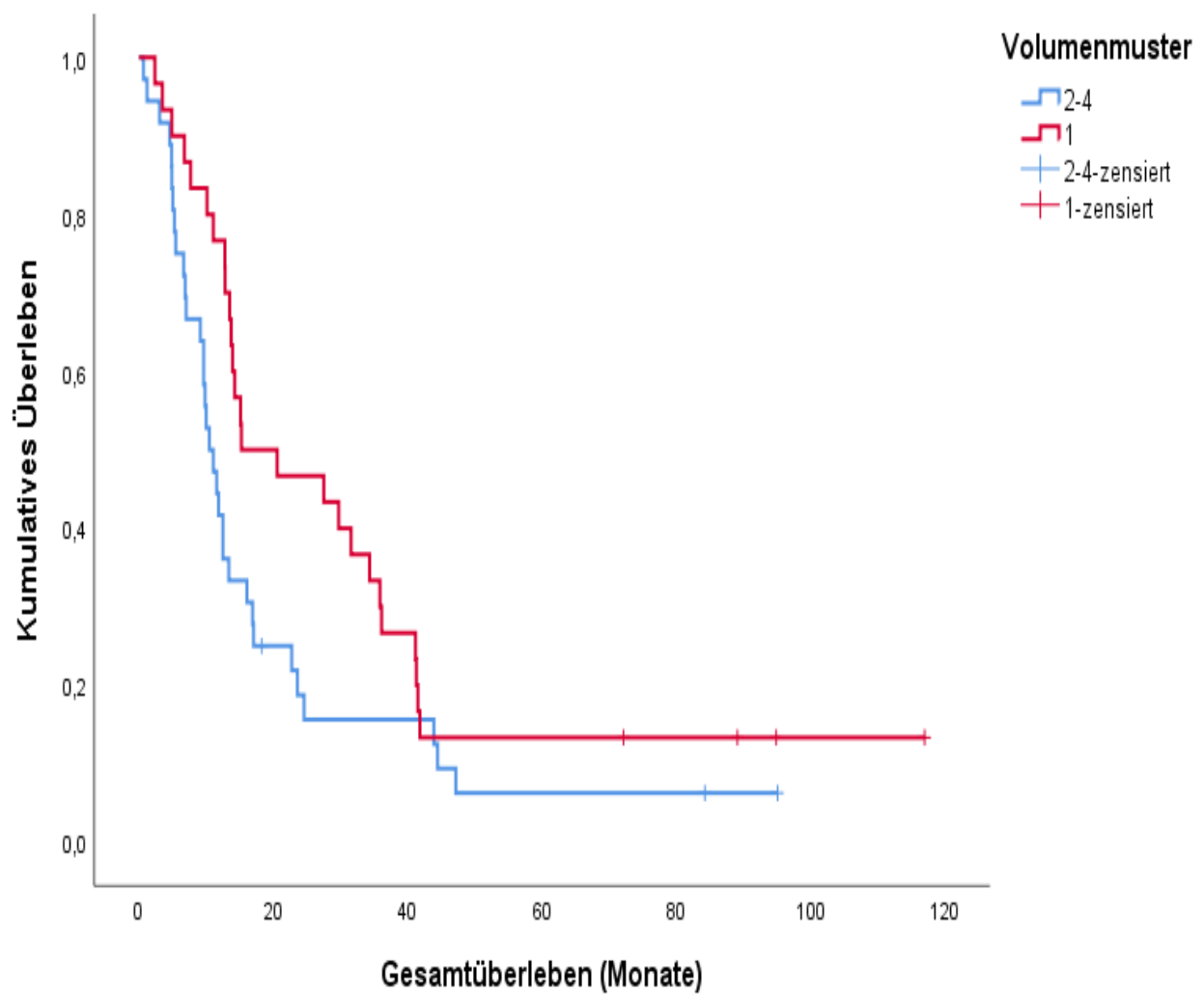
Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberlebenszeit für Muster 1 – 4 bei
Glioblastompatienten, $p=0,19$

Abbildung 3.13



Kaplan-Meier-Kurve, progressionsfreie Zeit für Muster 1 vs. für übrige Muster bei Glioblastompatienten, $p=0,09$

Abbildung 3.14



Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberlebenszeit für Muster 1 vs. für übrige Muster bei Glioblastompatienten, $p=0,05$

3.3.3 Radiotherapie und Volumenmuster bei Glioblastompatienten

Nachdem bereits die Volumenmusteranalyse signifikante Unterschiede bezüglich der progressionsfreien und der gesamten Überlebenszeit ergeben hatte, haben wir im nächsten Schritt untersucht, ob es Unterschiede bei der Bestrahlungsplanung gab, die den Einfluss der Volumenmuster auf den klinischen Verlauf der Patienten in der Glioblastomgruppe erklären würden. Insgesamt standen Daten zur Bestrahlungsplanung an der Klinik für Strahlentherapie der LMU München von 40 Patienten (60,6 %) zur Verfügung, die restlichen Patienten waren entweder in einem anderen Institut bestrahlt worden oder hatten die Bestrahlung abgebrochen.

Bei 37 der bestrahlten Patienten (92,5 %) wurde zur Therapieplanung lediglich die Bildgebung mittels MRT angewendet, davon bei den meisten allein die T₁-Sequenz mit Kontrastmittel (26 Patienten); bei 11 Patienten wurden beide Sequenzen (T₁ KM und T₂) berücksichtigt. Im Falle von 3 Patienten (7,5 %) war die Bestrahlungsplanung sowohl anhand MRT (beide Sequenzen) als auch ¹⁸F-FET-PET erfolgt.

Die folgenden Tabellen zeigen die Patientenverteilung nach den Mustervolumen (anhand ¹⁸F-FET-PET und jeweils T₂ – **Tabelle 3.5** und T₁ mit Nekrose – **Tabelle 3.6**, wie oben beschrieben) und nach der Bestrahlungsplanung.

Die Analyse der Überlebenszeiten (des progressionsfreien sowie des gesamten Überlebens) im bestrahlten Patientenkollektiv zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Bestrahlungskohorten.

Tabelle 3.5

Muster	Bestrahlungsplanung $T_1 + T_2$	Bestrahlungsplanung $T_1 + T_2 + {}^{18}\text{F-FET}$
Muster 1	4	2
Muster 2	1	0
Muster 3	4	1
Muster 4	2	0

Patientenverteilung nach Volumenmustern anhand $T_2/{}^{18}\text{F-FET}$ und
Bestrahlungsplanung

Tabelle 3.6

Muster	Bestrahlungs- planung T_1	Bestrahlungs- planung $T_1 + T_2$	Bestrahlungs- planung $T_1 + T_2 +$ ${}^{18}\text{F-FET}$
Muster 1	5	0	0
Muster 2	8	8	0
Muster 3	5	1	1
Muster 4	1	1	1

Patientenverteilung nach Volumenmustern anhand $T_1/{}^{18}\text{F-FET}$ und
Bestrahlungsplanung

3.3.4 Volumenverteilung in Abhängigkeit des ^{18}F -FET Schwellenwertes

Zuletzt haben wir die Abhängigkeit der Volumina und damit auch der Überlappung vom gewählten Schwellenwert im ^{18}F -FET untersucht. Der in der Literatur etablierte Schwellenwert liegt bei einem TBR von 1,6.¹⁵⁵ Es konnte jedoch mehrfach gezeigt werden, dass die damit erzielten biologischen Tumervolumina bei höhergradigen Gliomentitäten wie einem Glioblastom oft als zu groß eingeschätzt werden, sodass wir in der Gruppe der Glioblastompatienten die Überlappungsvolumina sowohl mit dem Schwellenwert von 1,6 wie auch mit dem in domo für höhergradige Gliome etablierten Wert von 1,8 bestimmt haben.^{128,156,157} Die Überlappungsvolumina wurden sowohl bei der Korrelation T_2 und ^{18}F -FET wie auch bei T_1 mit Kontrastmittel mit und ohne Nekrose und ^{18}F -FET angegeben.

3.3.4.1 T_1 + ^{18}F -FET-PET

Auf den T_1 -Bildern konnte bei 59 Patienten (89,4 % der Fälle) das Volumen der Kontrastmittelaufnahme bestimmt werden. Darüber hinaus wurde – wenn möglich – zwischen einem kontrastmittelaufnehmenden Tumervolumen („ T_1 ohne Nekrose“) und dem Volumen der kompletten Läsion („ T_1 mit Nekrose“) unterschieden. Bei 54 Patienten bestand eine Nekrose, somit verfügten 81,8 % der Patienten über das typische Muster mit einer Zentralnekrose.

Das mittlere Volumen der kompletten Läsion (T_1 mit Nekrose) betrug 33,83 ml, im Durchschnitt war es kleiner als BTV 1,6 aber größer als BTV 1,8. Das mittlere Volumen T_1 ohne Nekrose betrug 14,34 ml. Der kontrastmittelaufnehmende Teil der Läsion machte durchschnittlich 42,4 % aus, die restlichen 57,6 % umfassten das nekrotische Tumorareal.

Bezogen auf T_1 verfügte die Kombination BTV 1,6 und T_1 ohne Nekrose den höchsten Überlappungsgrad – 77,5 % des T_1 -Volumens war gleichzeitig BTV 1,6. Die kleinste mittlere Überlappung des T_1 -Volumens war bei der Kombination BTV 1,8 und T_1 mit Nekrose zu finden – 46,9 % des T_1 -Volumens war der Überlappungsanteil.

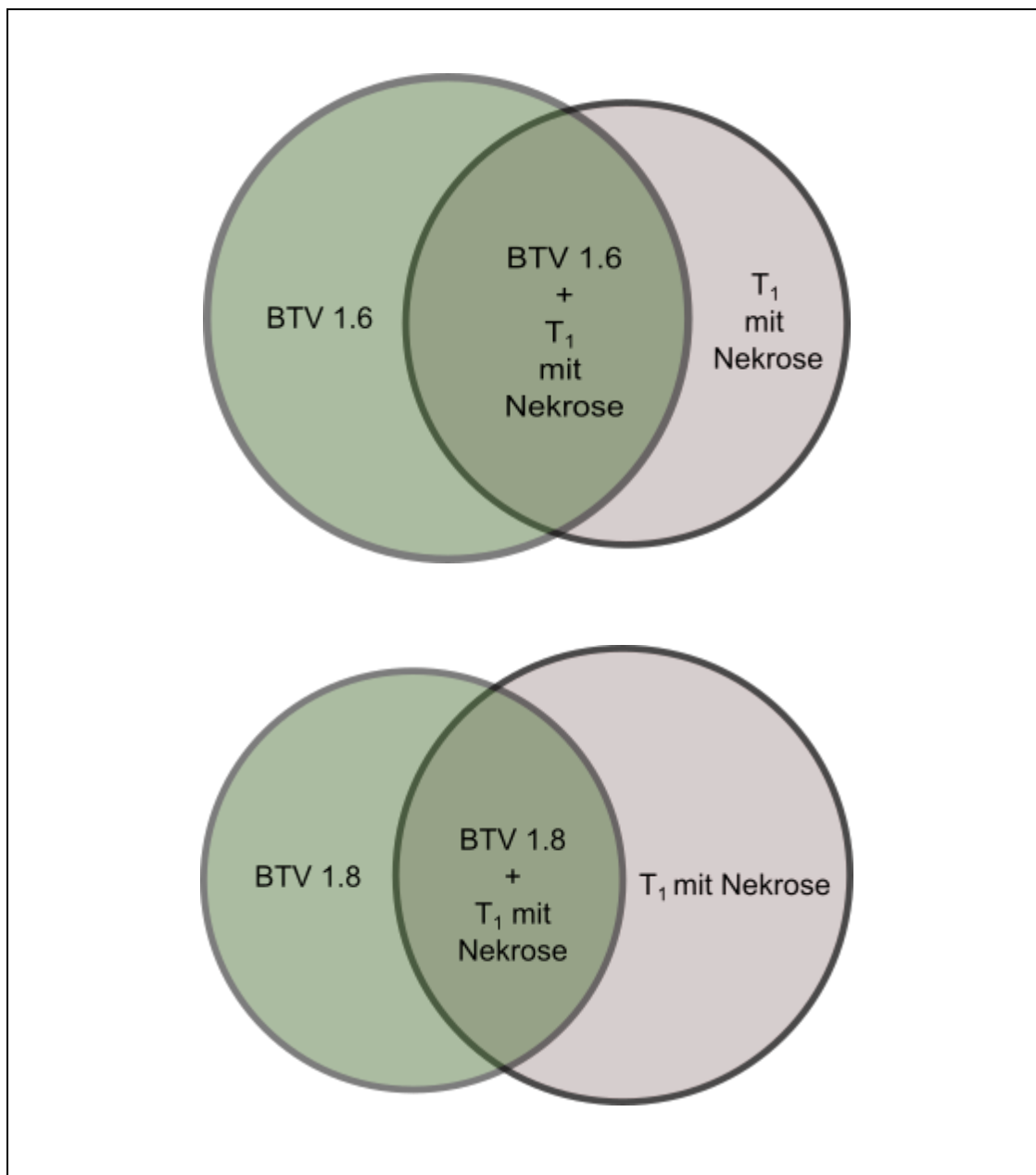
Bei der letzteren Kombination war der größte mittlere Überlappungsanteil des ^{18}F -FET-Volumens zu finden – 55,28 % des BTVs 1,8 waren mit T_1 mit Nekrose überlappt. 28,9 % und damit die niedrigste mittlere ^{18}F -FET-Überlappung gab es bei der Kombination BTV 1,6 und T_1 ohne Nekrose.

Die komplette Volumenaufschlüsselung findet sich in den **Tabellen 3.7** (T_1 mit Nekrose und ^{18}F -FET) sowie **3.8** (T_1 ohne Nekrose und ^{18}F -FET), die graphische Darstellung in den **Abbildungen 3.15** (T_1 mit Nekrose und ^{18}F -FET) und **3.16** (T_1 ohne Nekrose und ^{18}F -FET).

Tabelle 3.7

Volumen [ml]	¹⁸ F-FET	T ₁ mit Nekrose	Überlappung
BTV 1,6	38,449	33,826	18,669
BTV 1,8	28,705	33,826	15,868

Abbildung 3.15

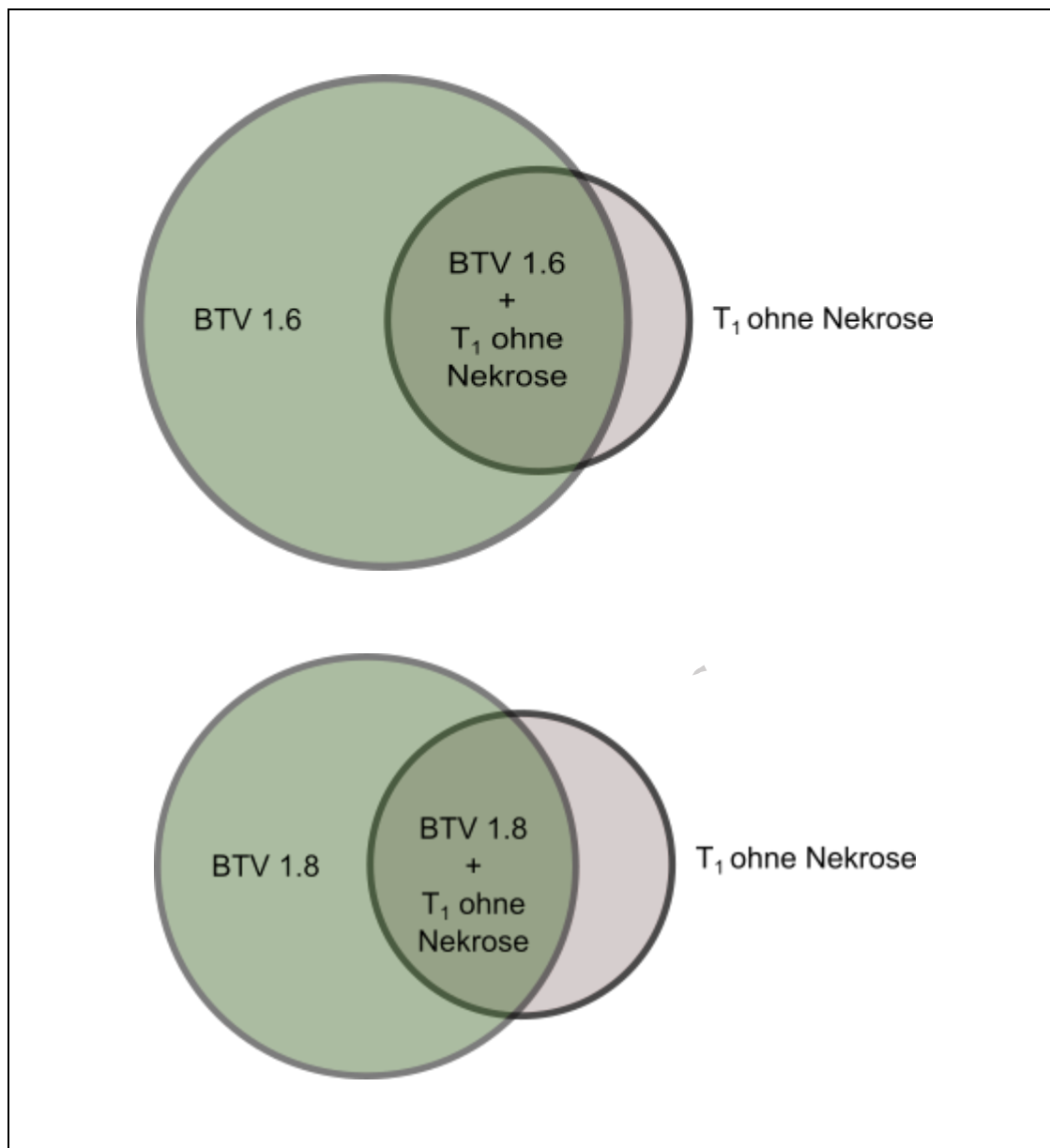


Graphische Darstellung der mittleren Tumervolumina anhand MRT
T₁ mit Nekrose und ¹⁸F-FET-PET

Tabelle 3.8

Volumen [ml]	^{18}F -FET	T ₁ ohne Nekrose	Überlappung
BTV 1,6	38,449	14,343	11,117
BTV 1,8	28,705	14,343	9,636

Abbildung 3.16



Graphische Darstellung der mittleren Tumervolumina anhand MRT
T₁ ohne Nekrose und ^{18}F -FET-PET

3.3.4.2 T₂ + ¹⁸F-FET-PET

Wir konnten bei allen Glioblastompatienten das T₂-Volumen bestimmen, das mittlere Volumen betrug 67,97 ml. In 17 (25,8 %) Fällen konnten wir zwischen „reinem“ Tumervolumen und perifokalem Ödem unterscheiden, hier machte das Ödem eine Mehrheit des Volumens aus – das mittlere „reine“ T₂-Volumen betrug bei diesen Patienten 9,45 ml und machte damit durchschnittlich 13,9 % des gesamten T₂-Volumens aus.

Bezogen auf T₂-Volumina machten die T₂/¹⁸F-FET-Überlappungen tendenziell einen niedrigeren Anteil aus; der höchste mittlere Anteil war 33,9 % bei Fusionierung von BTV 1,6 und T₂ ohne Ödem, der niedrigste (24,4 %) beim Anteil des gesamten T₂-Volumens an Überlappung mit BTV 1,8.

Ausgehend vom mittleren ¹⁸F-FET-Volumen zeigte die Kombination T₂ inkl. Ödem und BTV 1,6 die größte Überlappung: 20,98 ml (54,6 % des mittleren BTVs 1,6), die niedrigste war dann bei BTV 1,6 und T₂ ohne Ödem (3,21 ml, 8,4 % des mittleren BTVs 1,6).

Die komplette Volumenaufschlüsselung findet sich in den **Tabellen 3.9** (T₂ und ¹⁸F-FET) sowie **3.10** (T₂ ohne Ödem und ¹⁸F-FET), die graphische Darstellung in den **Abbildungen 3.17** (T₂ und ¹⁸F-FET) und **3.18** (T₂ ohne Ödem und ¹⁸F-FET).

Tabelle 3.9

Volumen [ml]	^{18}F -FET	T_2	Überlappung
BTV 1,6	38,449	67,968	20,975
BTV 1,8	28,705	67,968	16,614

Abbildung 3.17

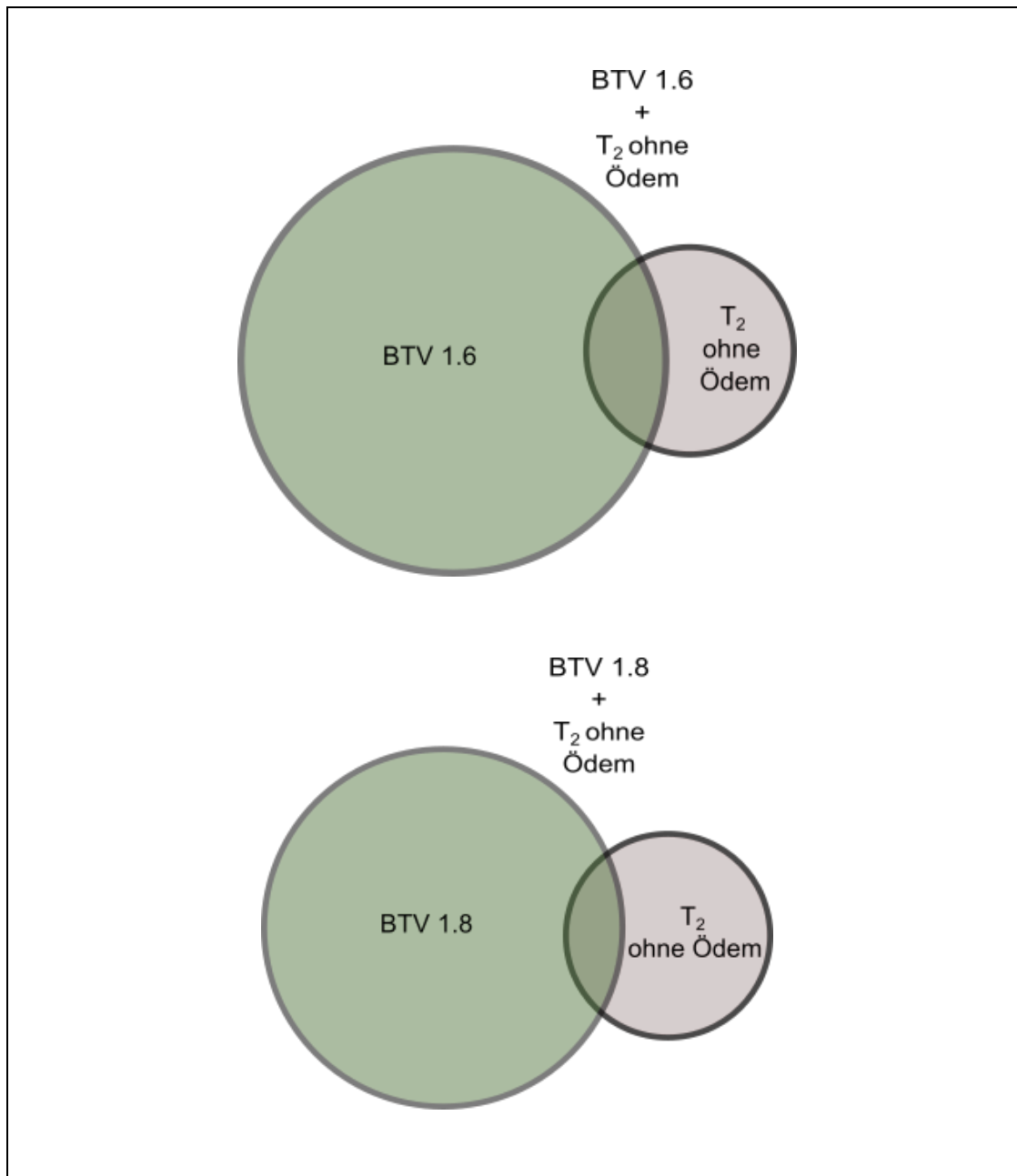


Graphische Darstellung der mittleren Tumervolumina anhand MRT
 T_2 und ^{18}F -FET-PET

Tabelle 3.10

Volumen [ml]	^{18}F -FET	T ₂ ohne Ödem	Überlappung
BTV 1,6	38,449	9,452	3,210
BTV 1,8	28,705	9,452	2,867

Abbildung 3.18



Graphische Darstellung der mittleren Tumervolumina anhand MRT
T₂ ohne Ödem und ^{18}F -FET-PET

4. Diskussion

Zahlreiche, teils prospektiv angelegte Studien, haben Unterschiede zwischen MRT-basierten morphologischen und biologischen, mittels Aminosäure-PET erhobenen Tumervolumina bei Gliomen festgestellt. Ebenso konnte gezeigt werden, dass das biologische Tumervolumen (BTV) bei HGG vor Radiochemotherapie eine prognostische Wertigkeit besitzt.¹³³ Zudem scheinen auch Veränderungen des BTVs unter laufender alkylrierender Chemotherapie bei Gliomen WHO Graden II und III einen sowohl prädiktiven als auch prognostischen Wert zu haben.¹⁴¹

In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl MRT-basierte Tumervolumina (in T₁- und T₂-Sequenzen) als auch BTVs bei Gliomen WHO Grade II bis IV erhoben und miteinander verglichen; zudem wurden Überlappungsvolumina von T₂ MRT und ¹⁸F-FET-PET bestimmt. Die Zielsetzung dieser Arbeit war, einen möglichen Zusammenhang zwischen den Überlappungsvolumina und klinischen beziehungsweise molekulargenetischen Parametern sowie auch dem klinischen Verlauf aufzudecken.

4.1 Volumenbestimmung im MRT und ¹⁸F-FET-PET

Verglichen mit den übrigen im MRT ermittelten Volumina war das Tumervolumen in unserem Patientenkollektiv in der T₂-Sequenz am größten: 55,01 ml in der Gesamtgruppe. Das nächstgrößte Tumervolumen war beim BTV zu finden, mit 25,33 ml war es etwas kleiner als das T₂-Volumen. Bei kontrastmittelaufnehmenden Tumoren haben wir das Volumen mit und ohne Nekrose bestimmt, hier lag das Volumen in der T₁-Sequenz mit KM mit Nekrose bei 13,12 ml und ohne Nekrose bei 6,51 ml. Dabei entsprach die Volumenverteilung im weitesten Sinne der Graduierung: je höher der WHO Grad, desto größer das entsprechende Tumervolumen.

In der Gruppe der WHO IV Tumoren hatten wir zudem zwei Schwellenwerte für die BTV Bestimmung angewandt, zum einen 1,6 und zum anderen 1,8. In der gegenwärtig publizierten Literatur wird meist der kleinere (1,6) Schwellenwert verwendet, damit resultieren höhere Tumervolumina.¹⁵⁵ Da dies jedoch methodisch weiterhin umstritten ist, haben wir zusätzlich auch einen höheren Schwellenwert (1,8) verwendet.^{156,157} Die damit erhobenen

BTV Volumina waren folglich etwas kleiner, als die entsprechend mit dem kleineren Schwellenwert bestimmten. Daraus resultierte nun in der Gruppe der WHO IV Tumoren eine folgende Verteilung der Tumorumfanggrößen: $MRT\ T_2 > BTV\ 1,6 > MRT\ T_1\ \text{mit Nekrose} > BTV\ 1,8 > MRT\ T_1\ \text{ohne Nekrose}$. Nach Bestimmung der einzelnen Volumina, haben wir die beiden größten Volumina, nämlich die im MRT (T_2) und ^{18}F -FET-PET (BTV 1,6), zur Berechnung der Überlappungsvolumina verwendet. Hiernach konnten wir vier Muster definieren. Muster 1 war charakterisiert durch ein größeres T_2 -Volumen, in dem ein kleineres ^{18}F -FET-Volumen zum Großteil eingeschlossen war. Bei Muster 2 stellte es sich umgekehrt dar: Ein kleineres T_2 -Volumen wurde nahezu komplett von einem größeren ^{18}F -FET-Volumen umschlossen. Bei Mustern 3 und 4 waren BTV und T_2 -Volumen ähnlich groß mit einer symmetrischen Überlappung, wobei beim Muster 3 die Überlappung mehr als 50 % und beim Muster 4 weniger als 50 % der jeweiligen Tumorumfangvolumina ausmachte.

Die BTV-Analyse der einzelnen Mustergruppen zeigte, dass das Muster 1 über das kleinste Volumen (20,0 ml) verfügt, gefolgt vom Muster 2 (39,4 ml), Muster 4 (47,6 ml) und Muster 3 (53,7 ml). Das T_2 -Volumen war in der Mustergruppe 2 (20,1 ml) am kleinsten, gefolgt von den Mustergruppen 3, 4 und 1 (60,9 ml, 65,7 ml und 71,6 ml).

Interessanterweise konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem bestimmten Volumenmuster und den molekulargenetischen Parametern wie *MGMT*-Promotor-Methylierung nachgewiesen werden. Zudem konnte auch keine Assoziation mit dem WHO Grad festgestellt werden. In der Kaplan-Maier Analyse der Überlebenszeiten in der Gesamtgruppe zeigten die Volumenmuster jedoch eine prognostische Wertigkeit: Die längste progressionsfreie sowie gesamte Überlebenszeit wiesen Patienten mit Muster 1 auf (log rank $p=0,05/0,11$). Das Muster 1 hob sich vor allem in der Dauer des Gesamtüberlebens unter den übrigen Mustern hervor: Mit 29,7 Monaten war die mittlere Gesamtüberlebenszeit mehr als doppelt so lange wie bei den Mustern 2 – 4 (11,6 Monate), log-rank $p=0,017$.

Die Annahme, dass eine hohe Überlappung vom ^{18}F -FET-Volumen mit einer besseren Prognose zusammenhängen könnte, bestärken auch die Ergebnisse des Musters 3 mit der zweitlängsten progressionsfreien

Überlebenszeit (8,8 Monate) sowie der zweitlängsten Gesamtüberlebenszeit (12,5 Monate), log-rank $p=0,05/0,11$. Die beiden Tumervolumina (BTV und T₂-Volumen) der Patienten mit Muster 3 hatten die ähnlichste Form und Größe. Das Gesamtüberleben war jedoch wesentlich kürzer als bei Muster 1, was durch das durchschnittlich größere BTV und damit größeres vitales biologisches Volumen in Muster 3 erklärbar sein könnte.

Die Patienten mit Muster 2 hatten die schlechteste Prognose. Die Annahme, dass ein großes BTV, insbesondere wenn es zum großen Anteil nicht mit dem T₂-Volumen korreliert, mit einem schlechten Outcome vergesellschaftet ist, was typisch für Muster mit großen exklusiven BTV-Anteilen wäre, bewahrheitet sich genauso bei den Mustern 2 und 4. Beide weisen die kürzesten sowohl progressionsfreien (3,9 bzw. 5,7 Monate, log-rank $p=0,05$) als auch kürzeren, wenn auch nicht signifikanten Gesamtüberlebenszeiten (11,1 bzw. 9,6 Monate, log-rank $p=0,11$). Dies bestätigen bereits publizierte Daten, wo sich ein ähnlicher Trend abzeichnet: Die Größe des BTVs besitzt einen prognostischen Wert, größere BTV gehen mit einem schlechteren Outcome einher.^{158,159}

Da die hier beschriebenen Korrelationen zwischen den Volumenmustern in ¹⁸F-FET-PET auch einen Therapieeffekt abbilden könnten, insbesondere bei Patienten der WHO Grade III – IV, die eine aggressivere Therapie erhalten haben, haben wir im nächsten Schritt diese Hypothese anhand einer homogenen Kohorte, nämlich bei radiochemotherapierten Glioblastompatienten, überprüft.

4.2 Überlappungsvolumina in der Glioblastomkohorte

In dieser 66 Patienten umfassenden Gruppe zeigte das T₁ KM-Volumen ohne Nekrose den durchschnittlich höchsten Überlappungsanteil mit dem BTV – 77,5 % des Volumens waren zeitgleich ein Teil des BTVs 1,6. Dieser Überlappungsanteil hat lediglich 28,9 % des gesamten BTVs 1,6 ausgemacht, was jedoch mit dem grundsätzlich größeren BTV 1,6 im Vergleich zu T₁ KM-Volumen ohne Nekrose erklärbar ist.

Interessanterweise zeigte sich auch im Nekroseanteil eine ¹⁸F-FET-Anreicherung. Dies könnte an den unterschiedlichen Mechanismen hinter der ¹⁸F-FET- beziehungsweise Kontrastmittelaufnahme liegen. Ob die Nekrose auf MRT T₁ tatsächlich eine Nekrose im Sinne einer Ansammlung von

apoptotischen Zellen darstellt oder doch über einen Teil des aktiven Tumolvolumens verfügt (wie ^{18}F -FET-PET suggeriert), müsste durch histopathologisch-gestützte Studien untersucht werden.

Im Durchschnitt machte der KM-aufnehmende Tumoranteil auf den T_1 -gewichteten MRT-Bildern lediglich 42,4 % des Gesamttumolvolumens in der T_1 -Sequenz aus, der Rest bestand aus einem nekrotischen Areal.

Das BTV 1,6 war durchschnittlich um 9.7 ml beziehungsweise 33,9 % größer als das BTV 1,8.

In einer unseren vorherigen Studien konnte sich eine prognostische Relevanz des BTVs mit beiden Thresholds – sowohl 1,6 als auch 1,8 – zeigen: Ein kleineres Volumen wurde mit einem längeren progressionsfreien sowie gesamten Überleben assoziiert. Von den MRT-Parametern ging lediglich ein kleines KM-Volumen in der T_1 -Sequenz ohne Nekrose mit einer längeren progressionsfreien sowie Gesamtüberlebenszeit einher.¹⁶⁰ Dies weist darauf hin, dass das Outcome in der Glioblastomgruppe neben anderen Faktoren wie KPS, *MGMT*-Promotor-Methylierung etc. auch von der Masse am vitalen Tumorgewebe abhängt.

Um eben diesen Zusammenhang in unserer Patientenkohorte zu überprüfen, wurden in der Glioblastomgruppe ebenfalls die Patienten je nach Überlappung der jeweiligen T_2 - und BTV 1,6-Volumina (analog zur Gesamtgruppe) eingeteilt. Auch hier verfügte das Muster 1 über das kleinste BTV Volumen (26,7 ml), gefolgt von Mustern 2 und 4 mit zueinander ähnlichen Werten (45,1 beziehungsweise 47,7 ml); das größte BTV (57,4 ml) war bei Muster 3 zu finden. Dieses war damit im Durchschnitt mehr als doppelt so groß wie bei Muster 1. Das T_2 -Volumen war am größten in der Mustergruppe 1 (84,7 ml), Muster 3 und 4 hatten mit 65,9 ml bzw. 65,4 ml nahezu identische Werte, am kleinsten war das T_2 -Volumen dann in der Mustergruppe 2 (22,7 ml).

Beim progressionsfreien Überleben zeigten sich keine statisch signifikanten Unterschiede zwischen den vier Mustergruppen (log-rank $p=0,41$). Die längste progressionsfreie Zeit war mit 8,8 Monaten bei Patienten der Mustergruppe 3, trotz des größten BTV-Anteils in dieser Gruppe, zu finden. Auch hier kann jedoch der Anteil der Überlappung der ausschlaggebende Faktor sein, denn die Muster mit einem hohen Überlappungsanteil zwischen

T₂ und BTV (Muster 1 und 3) zeigten längere progressionsfreie Zeiten als Muster 2 und 4 mit einem niedrigeren Überlappungsanteil – 7,6 beziehungsweise 8,8 Monate versus 3,9 beziehungsweise 3,3 Monate.

Beim Betrachten der Gesamtüberlebenszeit zeigte sich auch in dieser Gruppe ein (statistisch nicht-signifikanter) Vorteil zugunsten der Mustergruppe 1 gefolgt von Mustern 3, 2 und 4 (15,2 vs. 11,9 vs. 10,5 vs. 9,6 Monate, log-rank p=0,19). Somit lebten Patienten mit Muster 1 durchschnittlich 5,6 Monate länger als diejenigen mit Muster 4. Das könnte an dem hohen BTV-Anteil außerhalb des T₂-Volumens in der Mustergruppe 4 liegen. Insgesamt zeigte sich auch in der Subgruppe der Glioblastome bei den Tumoren der Muster 1 und 3 ein besseres Outcome als in den Tumoren der Muster 2 und 4. Damit bestätigt sich unsere Annahme, dass Muster mit einer größeren Überlappung von BTV und T₂ einen Überlebensvorteil darstellen. Dies könnte, insbesondere in dieser Subgruppe, bei der das bildgebende (meist auf MRT-Bildgebung basierende) Tumolvolumen als gross total volume (GTV) in die Bestrahlungsplanung eingeht, an der Unterbehandlung der FET-exklusiven Tumoranteile in Mustern der Gruppe 2 und 4 liegen, da dieses Volumen nicht mitberücksichtigt wurde.

Im nächsten Schritt haben wir daher einen möglichen Zusammenhang zwischen Bestrahlungsplanung und Outcome je nach Volumenmuster untersucht. Drei verschiedene Bestrahlungsplanungen standen zur Verfügung: die Bestrahlung von KM-aufnehmenden Arealen anhand MRT T₁ (n = 26); Bestrahlung anhand MRT T₁ sowie T₂ (n = 11) und schlussendlich Bestrahlung anhand beider MRT-Sequenzen und ¹⁸F-FET-PET (n = 3). Die Untergruppenanalyse der Bestrahlungsplanung und der Volumenmuster ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich des klinischen Outcomes. Es ist am ehesten davon auszugehen, dass die Untergruppe der ¹⁸F-FET-PET-basiert bestrahlten Patienten zu klein war. Dies liegt vorwiegend daran, dass uns lediglich die Daten der am Klinikum der Universität München bestrahlten Patienten zur Verfügung standen.

4.3 Fazit

Für die vorliegende Arbeit wurden MRT- und ^{18}F -FET-PET-Daten von insgesamt 88 Patienten mit einem de-novo diagnostizierten WHO II – IV Gliom ausgewertet. Wir konnten zum einen zeigen, dass sich die Tumervolumina in den einzelnen Sequenzen erheblich in der Größe unterscheiden und die Größe der einzelnen Volumina entsprechend dem WHO Grad von II bis IV zunimmt. Des Weiteren konnte in der Arbeit gezeigt werden, dass sich aus den Überschneidungen der ^{18}F -FET-PET- und MRT-Volumina verschiedene Muster ergeben. So konnten wir, je nach Ausmaß der Überlappung vier unterschiedliche Muster definieren, die mit unterschiedlichen klinischen Verläufen assoziiert waren. Insbesondere die Muster mit der größten Überlappung zwischen T_2 und BTV (Muster 1 und 3) haben ein längeres Gesamtüberleben gezeigt. Dies konnte sowohl in der Gesamtgruppe aller Patienten als auch in der Subgruppe der Glioblastome gezeigt werden. Eine Abhängigkeit dieser Ergebnisse von der angewandten Therapie, insbesondere des Einbeziehens der einzelnen Volumina in die Bestrahlungsplanung, konnte aufgrund geringer verfügbarer Fallzahlen in der ^{18}F -FET-PET-basierten Gruppe, nicht nachgewiesen werden.

Die Daten der vorliegenden Arbeit bestätigen in Anlehnung an die bis jetzt veröffentlichte Literatur die prognostische Wertigkeit der Bildgebung mittels ^{18}F -FET-PET. Die Analysen des prätherapeutischen ^{18}F -FET-Volumens in vielzähligen Studien bestätigen die sowohl prognostische als auch prädikative Relevanz für das Patientenoutcome, diesen Feststellungen schließen sich die Daten der vorliegenden Arbeit übereinstimmend an.^{133,141,161–163}

Kongruent mit diesen Erkenntnissen sind ebenfalls die Daten einer Veröffentlichung von Niyazi et al., in der die Rezidivmuster nach MRT-basierter Bestrahlung analysiert wurden. Es hat sich gezeigt, dass Rezidive aus dem nicht-bestrahlten oder grenzwertig bestrahlten Arealen in ^{18}F -FET-PET zuverlässig abgebildet werden.¹⁶⁴

Die prädikative Wertigkeit von ^{18}F -FET-PET in unserer Glioblastomkohorte konnte leider aufgrund der niedrigen Zahl der ^{18}F -FET-basiert bestrahlten Patienten nicht suffizient untersucht werden, da viele der Patienten in auswärtigen Kliniken strahlentherapeutisch nachbetreut wurden. Insgesamt

zeichnet unsere Arbeit jedoch einen Trend in Bezug auf die Einbeziehung aller bildgebenden Modalitäten wie MRT und ^{18}F -FET-PET in die (Nach-)Behandlungsplanung bei Gliompatienten zur Verbesserung des klinischen Verlaufes.¹⁶⁵

5. Zusammenfassung

Gliome sind die häufigsten bösartigen hirneigenen Tumoren, die trotz maximaler therapeutischer Versorgung mit einer eher schlechteren Prognose assoziiert sind. Eine wichtige Säule der Diagnostik, Therapieplanung und Behandlungsevaluation ist die Bildgebung. Als Goldstandard gilt die konventionelle Magnetresonanztomographie, die jedoch einige Limitationen aufweist: Die Kontrastmittelaufnahme spiegelt die gestörte Funktion der Blut-Hirn-Schranke wider, gibt jedoch keine Auskunft über die zugrundeliegende Pathologie oder den aktiven Tumormetabolismus. Metabolische Bildgebung mittels ^{18}F -FET-PET hingegen bildet ein biologisch aktives Tumervolumen ab. Daher zeigen sich Befunddiskrepanzen in beiden Bildgebungsmodalitäten bezogen auf Tumorgröße und Lokalisation. Eines der Ziele der vorliegenden Arbeit war es, die Volumina beider Modalitäten in Gliomen WHO Grad II bis IV zu bestimmen, sie miteinander zu vergleichen und ihre Wertigkeit für die Prognose, Therapie und dem Krankheitsverlauf zu bestimmen.

Es wurden insgesamt 88 Patienten mit der Diagnose eines Glioms (WHO Grad II – IV) untersucht und es wurden folgende Tumervolumen erfasst: auf den MRT-Bildern die T_1 -Volumina als kontrastmittelaufnehmende Areale sowie die T_2 -Volumina; auf den ^{18}F -FET-PET-Daten dann die biologischen Tumervolumina (BTV), die mithilfe des Thresholds 1,6 beziehungsweise 1,8 (eine 1,6-mal beziehungsweise 1,8-mal höhere ^{18}F -FET-Aufnahme in den Tumorarealen im Vergleich zum gesunden Hirngewebe) definiert wurden. Des Weiteren wurde eine Fusion dieser Bilder durchgeführt und es wurden die jeweiligen Überlappungsvolumen bestimmt.

Je nach den Überlappungstendenzen von ^{18}F -FET-PET und MRT T_2 wurden vier Muster definiert und die Patienten wurden entsprechend in diese Mustergruppen eingeteilt. Diese waren mit unterschiedlichen Prognosen assoziiert: Patienten mit einem kleineren ^{18}F -FET-PET-Volumen, das mehrheitlich im größeren T_2 -Volumen eingeschlossen war, zeigten das längste Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten der übrigen Mustergruppen. Dies war sowohl in der Gesamtkohorte als auch (als Trend ohne statistische Signifikanz) in der Subgruppe der Glioblastompatienten ($n = 66$) der Fall.

Unsere Hypothese, dass der Überlebensvorteil der Patienten mit der größten Überlappung der beiden Volumina auf einer homogenen, ^{18}F -FET-PET-basierten Bestrahlungsplanung gründen könnte, konnte aufgrund der geringen Fallzahlen in der ^{18}F -FET-PET-basierten Gruppe nicht belegt werden.

Insgesamt bestätigen unsere Daten Ergebnisse bereits publizierter Studien, welche einen zusätzlichen Nutzen von ^{18}F -FET-PET für die Prognoseeinschätzung der Gliome gezeigt haben.^{125,126,128,130,133,140,141,158,166,167} Unsere Erkenntnisse sollten anhand prospektiver Studien, beispielsweise unter Einsatz einer Hybrid-Bildgebung an MRT-PET-Geräten, überprüft und erweitert werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 2015;
2. Zentrum für Krebs-register-daten, Robert Koch-Institut. 2017;
3. ESIRI M. Russell and Rubinstein's Pathology of Tumors of the Nervous System. Sixth Edition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;
4. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;
5. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol.* 2017;
6. Jansen NL, Graute V, Armbruster L, et al. MRI-suspected low-grade glioma: Is there a need to perform dynamic FET PET? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;
7. Scott JN, Brasher PMA, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology* 2002;
8. Kondziolka D, Lunsford LD, Martinez AJ. Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma. *J Neurosurg* 1993;
9. Reardon DA, Ballman K V., Buckner JC, Chang SM, Ellingson BM. Impact of imaging measurements on response assessment in glioblastoma clinical trials. *Neuro Oncol* 2014;
10. Okada H, Weller M, Huang R, et al. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: A report of the RANO working group. *Lancet Oncol.* 2015;
11. Albert NL, Weller M, Suchorska B, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro. Oncol.* 2016;
12. Langen KJ, Watts C. Neuro-oncology: Amino acid PET for brain tumours-ready for the clinic? *Nat. Rev. Neurol.* 2016;
13. Alavi A, Dann R, Chawluk J, Alavi J, Kushner M, Reivich M. Positron emission tomography imaging of regional cerebral glucose metabolism. *Semin Nucl Med* 1986;
14. Pöpperl G, Kreth FW, Herms J, et al. Analysis of 18F-FET PET for grading of recurrent gliomas: Is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *J Nucl Med* 2006;
15. Birner P, Pusch S, Christov C, et al. Mutant IDH1 inhibits PI3K/Akt signaling in human glioma. *Cancer* 2014;
16. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;
17. Shi J, Zhao Y, Yuan Y, et al. The expression of IDH1 (R132H) is positively correlated with cell proliferation and angiogenesis in glioma samples. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi* 2016;
18. Fallon KB, Palmer CA, Roth KA, et al. Prognostic Value of 1p, 19q, 9p, 10q, and EGFR-FISH Analyses in Recurrent Oligodendrogliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;
19. Smith JS, Perry A, Borell TJ, et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol* 2000;
20. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group trial 9402. *J Clin Oncol* 2006;
21. Van Den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly

- diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: A randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer p. J Clin Oncol 2006;
22. Felsberg J, Erkwow A, Sabel MC, et al. Oligodendroglial tumors: Refinement of candidate regions on chromosome arm 1p and correlation of 1p/19q status with survival. *Brain Pathol* 2004;
 23. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. *N Engl J Med* 2015;
 24. Arita H, Yamasaki K, Matsushita Y, et al. A combination of TERT promoter mutation and MGMT methylation status predicts clinically relevant subgroups of newly diagnosed glioblastomas. *Acta Neuropathol Commun* 2016;
 25. Pekmezci M, Rice T, Molinaro AM, et al. Adult infiltrating gliomas with WHO 2016 integrated diagnosis: additional prognostic roles of ATRX and TERT. *Acta Neuropathol* 2017;
 26. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;
 27. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000;
 28. Herrlinger U, Rieger J, Koch D, et al. Phase II trial of lomustine plus temozolomide chemotherapy in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma: UKT-03. *J Clin Oncol* 2006;
 29. Gerson SL. MGMT: Its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. *Nat. Rev. Cancer*. 2004;
 30. Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY, et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature* 2012;
 31. Sturm D, Witt H, Hovestadt V, et al. Hotspot Mutations in H3F3A and IDH1 Define Distinct Epigenetic and Biological Subgroups of Glioblastoma. *Cancer Cell* 2012;
 32. Ricci PE, Dungan DH. Imaging of low- and intermediate-grade gliomas. *Semin Radiat Oncol* 2001;
 33. Burnet NG, Lynch AG, Jefferies SJ, et al. High grade glioma: Imaging combined with pathological grade defines management and predicts prognosis. *Radiother Oncol* 2007;
 34. Kreth FW, Muacevic A, Medele R, Bise K, Meyer T, Reulen HJ. The risk of haemorrhage after image guided stereotactic biopsy of intra-axial brain tumours - A prospective study. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;
 35. Stendel R. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: Identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*. 2009;
 36. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas: Clinical article. *J Neurosurg* 2011;
 37. Schucht P, Beck J, Abu-Isa J, et al. Gross Total Resection Rates in Contemporary Glioblastoma Surgery. *Neurosurgery* 2012;
 38. Stummer W, Van Den Bent MJ, Westphal M. Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies: New arguments in an old discussion. *Acta Neurochir (Wien)* 2011;
 39. Jakola AS, Myrmet KS, Kloster R, et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA - J Am Med Assoc* 2012;
 40. Claus EB, Horlacher A, Hsu L, et al. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer* 2005;
 41. Renovanz M, Hickmann AK, Henkel C, Nadji-Ohl M, Hopf NJ. Navigated versus non-navigated intraoperative ultrasound: Is there any impact on the extent of resection of high-grade gliomas? A retrospective clinical analysis. *J Neurol Surgery, Part A Cent Eur Neurosurg* 2014;
 42. Schneider JP, Trantakis C, Rubach M, et al. Intraoperative MRI to guide the resection of primary supratentorial glioblastoma multiforme - A quantitative radiological analysis.

- Neuroradiology 2005;
43. Miller D, Heinze S, Tirakotai W, et al. Is the image guidance of ultrasonography beneficial for neurosurgical routine? *Surg Neurol* 2007;
 44. Busse H, Schmitgen A, Trantakis C, Schober R, Kahn T, Moche M. Advanced approach for intraoperative MRI guidance and potential benefit for neurosurgical applications. *J Magn Reson Imaging* 2006;
 45. Neidert MC, Hostettler IC, Burkhardt JK, et al. The influence of intraoperative resection control modalities on survival following gross total resection of glioblastoma. *Neurosurg Rev* 2016;
 46. Kim SS, McCutcheon IE, Suki D, et al. Awake craniotomy for brain tumors near eloquent cortex: Correlation of intraoperative cortical mapping with neurological outcomes in 309 consecutive patients. In: *Neurosurgery*. 2009.
 47. Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK, et al. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) working group. *Neurosurgery* 2012;
 48. Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2013;
 49. You G, Sha ZY, Yan W, et al. Seizure characteristics and outcomes in 508 Chinese adult patients undergoing primary resection of low-grade gliomas: A clinicopathological study. *Neuro Oncol* 2012;
 50. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;
 51. Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Low-grade hemispheric gliomas in adults: A critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J. Neurosurg.* 2001;
 52. Karim ABMF, Afra D, Cornu P, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: An interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;
 53. McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ, et al. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. *Neurosurgery* 2008;
 54. Berger MS, Deliganis A V., Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 1994;
 55. Puppa A Della, Ciccarino P, Lombardi G, Rolma G, Cecchin D, Rossetto M. 5-aminolevulinic acid fluorescence in high grade glioma surgery: Surgical outcome, intraoperative findings, and fluorescence patterns. *Biomed Res Int* 2014;
 56. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: A prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 2000;
 57. Nabavi A, Thurm H, Zountsas B, et al. Five-aminolevulinic acid for fluorescence-guided resection of recurrent malignant gliomas: A phase II study. *Neurosurgery* 2009;
 58. Nduom EK, Wei J, Yaghi NK, et al. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma. *Neuro Oncol* 2016;
 59. Haspels HN, Rahman MA, Joseph JV, Navarro AG, Chekenya M. Glioblastoma stem-like cells are more susceptible than differentiated cells to natural killer cell lysis mediated through killer immunoglobulin-like receptors-human leukocyte antigen ligand mismatch and activation receptor-ligand interactions. *Front Immunol* 2018;
 60. Marcu A, Bichmann L, Kuchenbecker L, et al. The HLA Ligand Atlas: A novel immunology resource for T-cell antigen discovery. *J Clin Oncol* 2020;
 61. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;

62. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;
63. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;
64. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;
65. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;
66. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;
67. Soffietti R, Rudà R, Bradac GB, Schiffer D. PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery* 1998;
68. Van Den Bent MJ, Taphoorn MJB, Brandes AA, et al. Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin Oncol* 2003;
69. Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2003;
70. Brada M, Viviers L, Abson C, et al. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol* 2003;
71. Buckner JC, Gesme D, O'Fallon JR, et al. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: Efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol* 2003;
72. Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, et al. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 2004;
73. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, et al. Temozolomide for low-grade gliomas: Predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology* 2007;
74. Frenay MP, Fontaine D, Vandebos F, Lebrun C. First-line nitrosourea-based chemotherapy in symptomatic non-resectable supratentorial pure low-grade astrocytomas. *Eur J Neurol* 2005;
75. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;
76. Walker MD, Alexander E, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978;
77. Walker MD, Green SB, Byar DP, et al. Randomized Comparisons of Radiotherapy and Nitrosoureas for the Treatment of Malignant Glioma after Surgery. *N Engl J Med* 1980;
78. Ruge MI, Kickingeder P, Grau S, Treuer H, Sturm V, Voges J. Stereotactic iodine-125 brachytherapy for brain tumors: Temporary versus permanent implantation. *Radiat. Oncol.* 2012;
79. Schwarz SB, Thon N, Nikolajek K, et al. Iodine-125 brachytherapy for brain tumours - a review. *Radiat. Oncol.* 2012;
80. Kreth FW, Faist M, Grau S, Ostertag CB. Interstitial 125I radiosurgery of supratentorial de novo WHO Grade 2 astrocytoma and oligoastrocytoma in adults: Long-term results and prognostic factors. *Cancer* 2006;
81. Nachbichler SB, Kreth FW. Brachytherapy of Intracranial Gliomas. *Prog Neurol Surg* 2018;

82. Van Den Bent MJ, Afra D, De Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: The EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005;
83. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: A systematic review. *Radiother. Oncol.* 2002;
84. Roa W, Brasher PMA, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: A prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004;
85. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007;
86. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;
87. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: The NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;
88. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* 2014;
89. Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma-are we there yet? *Neuro. Oncol.* 2013;
90. Niyazi M, Siefert A, Schwarz SB, et al. Therapeutic options for recurrent malignant glioma. *Radiother. Oncol.* 2011;
91. Suchorska B, Weller M, Tabatabai G, et al. Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma - Results from the DIRECTOR trial. *Neuro Oncol* 2016;
92. Brada M, Stenning S, Gabe R, et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010;
93. Yung WKA, Prados MD, Yaya-Tur R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 1999;
94. Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B, et al. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2013;
95. Chamberlain MC, Johnston S. Salvage chemotherapy with bevacizumab for recurrent alkylator-refractory anaplastic astrocytoma. *J Neurooncol* 2009;
96. Nieder C, Andratschke NH, Grosu AL. Re-irradiation for recurrent primary brain tumors. *Anticancer Res.* 2016;
97. Ryu S, Buatti JM, Morris A, Kalkanis SN, Ryken TC, Olson JJ. The role of radiotherapy in the management of progressive glioblastoma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J. Neurooncol.* 2014;
98. De Coene B, Hajnal J V., Gatehouse P, et al. MR of the brain using fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences. *Am J Neuroradiol* 1992;
99. Lee EK, Lee EJ, Kim S, Lee YS. Importance of contrast-enhanced fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging in various intracranial pathologic conditions. *Korean J Radiol* 2016;
100. Okuda T, Korogi Y, Shigematsu Y, et al. Brain lesions: When should fluid-attenuated inversion-recovery sequences be used in MR evaluation? *Radiology* 1999;
101. Essig M, Knopp M V., Schoenberg SO, et al. Cerebral gliomas and metastases: Assessment with contrast-enhanced fast fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging. *Radiology* 1999;
102. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990;
103. Claes A, Idema AJ, Wesseling P. Diffuse glioma growth: A guerilla war. *Acta Neuropathol.* 2007;

104. Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat. Med.* 2013;
105. Radbruch A, Lutz K, Wiestler B, et al. Relevance of T2 signal changes in the assessment of progression of glioblastoma according to the Response Assessment in Neurooncology criteria. *Neuro Oncol* 2012;
106. Ahluwalia MS, Wen PY. Antiangiogenic therapy for patients with glioblastoma: Current challenges in imaging and future directions. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2011;
107. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy-and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology* 2000;
108. Shah AH, Snelling B, Bregy A, et al. Discriminating radiation necrosis from tumor progression in gliomas: A systematic review what is the best imaging modality? *J. Neurooncol.* 2013;
109. La Fougère C, Suchorska B, Bartenstein P, Kreth FW, Tonn JC. Molecular imaging of gliomas with PET: Opportunities and limitations. *Neuro. Oncol.* 2011;
110. Zeisel SH. Dietary choline: biochemistry, physiology, and pharmacology. *Annu. Rev. Nutr.* 1981;
111. Dunet V, Pomoni A, Hottinger A, Nicod-Lalonde M, Prior JO. Performance of 18F-FET versus 18F-FDG-PET for the diagnosis and grading of brain tumors: Systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol* 2016;
112. Bergström M, Collins VP, Ehrin E, et al. Discrepancies in brain tumor extent as shown by computed tomography and positron emission tomography using [68GA]edta, [11C]glucose, and [11C]methionine. *J Comput Assist Tomogr* 1983;
113. Galldiks N, Langen KJ, Pope WB. From the clinician's point of view - What is the status quo of positron emission tomography in patients with brain tumors? *Neuro. Oncol.* 2015;
114. Huang C, Mcconathy J. Radiolabeled amino acids for oncologic imaging. *J. Nucl. Med.* 2013;
115. Habermeier A, Graf J, Sandhöfer BF, Boissel JP, Roesch F, Closs EI. System I amino acid transporter LAT1 accumulates O-(2-fluoroethyl)-l-tyrosine (FET). *Amino Acids* 2015;
116. Papin-Michault C, Bonnetaud C, Dufour M, et al. Study of LAT1 expression in brain metastases: Towards a better understanding of the results of positron emission tomography using amino acid tracers. *PLoS One* 2016;
117. Wiriyasermkul P, Nagamori S, Tominaga H, et al. Transport of 3-fluoro-L- α -methyl-tyrosine by tumor-upregulated L-type amino acid transporter 1: A cause of the tumor uptake in PET. *J Nucl Med* 2012;
118. Haining Z, Kawai N, Miyake K, et al. Relation of LAT1/4F2hc expression with pathological grade, proliferation and angiogenesis in human gliomas. *BMC Clin Pathol* 2012;
119. Pöpperl G, Kreth FW, Mehrkens JH, et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: Correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;
120. Lohmann P, Herzog H, Rota Kops E, et al. Dual-time-point O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for grading of cerebral gliomas. *Eur Radiol* 2015;
121. Albert NL, Winkelmann I, Suchorska B, et al. Early static 18F-FET-PET scans have a higher accuracy for glioma grading than the standard 20–40 min scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;
122. Calcagni ML, Galli G, Giordano A, et al. Dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (F-18 FET) PET for glioma grading: Assessment of individual probability of malignancy. *Clin Nucl Med* 2011;
123. Ceccon G, Lohmann P, Stoffels G, et al. Dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy. *Neuro Oncol* 2017;
124. Galldiks N, Dunkl V, Stoffels G, et al. Diagnosis of pseudoprogression in patients with

- glioblastoma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;
125. Galldiks N, Stoffels G, Filss C, et al. The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro Oncol* 2015;
 126. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, et al. Dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic low-grade glioma identifies high-risk patients. *J Nucl Med* 2014;
 127. Kratochwil C, Combs SE, Leotta K, et al. Intra-individual comparison of 18F-FET and 18F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. *Neuro Oncol* 2014;
 128. Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, et al. [18F]-fluoro-ethyl-L-tyrosine PET: A valuable diagnostic tool in neuro-oncology, but not all that glitters is glioma. *Neuro Oncol* 2013;
 129. Rapp M, Heinzel A, Galldiks N, et al. Diagnostic performance of 18F-FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma. *J Nucl Med* 2013;
 130. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, et al. Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma. *J Nucl Med* 2015;
 131. Kunz M, Thon N, Eigenbrod S, et al. Hot spots in dynamic 18F-FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol* 2011;
 132. Tanaka Y, Nariai T, Momose T, et al. Glioma surgery using a multimodal navigation system with integrated metabolic images. *J Neurosurg* 2009;
 133. Suchorska B, Jansen NL, Linn J, et al. Biological tumor volume in 18F-FET-PET before radiochemotherapy correlates with survival in GBM. *Neurology* 2015;
 134. Fleischmann DF, Unterrainer M, Schön R, et al. Margin reduction in radiotherapy for glioblastoma through 18F-fluoroethyltyrosine PET? – A recurrence pattern analysis. *Radiother Oncol* 2020;
 135. Galldiks N, Langen KJ, Holy R, et al. Assessment of treatment response in patients with glioblastoma using O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *J Nucl Med* 2012;
 136. Jansen NL, Suchorska B, Schwarz SB, et al. [18F]fluoroethyltyrosine-positron emission tomography-based therapy monitoring after stereotactic iodine-125 brachytherapy in patients with recurrent high-grade glioma. *Mol Imaging* 2013;
 137. Galldiks N, Kracht LW, Burghaus L, et al. Patient-tailored, imaging-guided, long-term temozolomide chemotherapy in patients with glioblastoma. *Mol Imaging* 2010;
 138. Galldiks N, Langen KJ. Amino acid PET - an imaging option to identify treatment response, posttherapeutic effects, and tumor recurrence? *Front. Neurol.* 2016;
 139. Wyss M, Hofer S, Bruehlmeier M, et al. Early metabolic responses in temozolomide treated low-grade glioma patients. *J Neurooncol* 2009;
 140. Roelcke U, Wyss MT, Nowosielski M, et al. Amino acid positron emission tomography to monitor chemotherapy response and predict seizure control and progression-free survival in WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol* 2016;
 141. Suchorska B, Unterrainer M, Biczok A, et al. 18F-FET-PET as a biomarker for therapy response in non-contrast enhancing glioma following chemotherapy. *J Neurooncol* 2018;
 142. Heinzel A, Müller D, Langen KJ, et al. The use of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for treatment management of bevacizumab and irinotecan in patients with recurrent high-grade glioma: A cost-effectiveness analysis. *J Nucl Med* 2013;
 143. Galldiks N, Rapp M, Stoffels G, Dunkl V, Sabel M, Langen KJ. Earlier diagnosis of progressive disease during bevacizumab treatment using O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography in comparison with magnetic resonance imaging. *Mol Imaging* 2013;
 144. Galldiks N, Rapp M, Stoffels G, et al. Response assessment of bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma using [18F]Fluoroethyl-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;
 145. Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, et al. O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET predicts failure of antiangiogenic treatment in patients with recurrent high-grade glioma. *J Nucl*

- Med 2011;
146. Fleischmann DF, Jenn J, Corradini S, et al. Bevacizumab reduces toxicity of reirradiation in recurrent high-grade glioma. *Radiother Oncol* 2019;
 147. Brandes AA, Tosoni A, Spagnoli F, et al. Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: Pitfalls in neurooncology. *Neuro. Oncol.* 2008;
 148. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol.* 2008;
 149. Brandsma D, Van Den Bent MJ. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Curr. Opin. Neurol.* 2009;
 150. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. *J. Clin. Oncol.* 2010;
 151. Kebir S, Fimmers R, Galldiks N, et al. Late Pseudoprogression in Glioblastoma: Diagnostic Value of Dynamic O-(2-[18 F]fluoroethyl)-L-Tyrosine PET. *Clin Cancer Res* 2016;
 152. Galldiks N, Stoffels G, Filss CP, et al. Role of O-(2- 18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. *J Nucl Med* 2012;
 153. Thon N, Eigenbrod S, Grasbon-Frodl EM, et al. Novel molecular stereotactic biopsy procedures reveal intratumoral homogeneity of loss of heterozygosity of 1p/19q and TP53 mutations in world health organization grade ii gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;
 154. Unterrainer M, Vettermann F, Brendel M, et al. Towards standardization of 18F-FET PET imaging: Do we need a consistent method of background activity assessment? *EJNMMI Res* 2017;
 155. Floeth FW, Pauleit D, Sabel M, et al. 18F-FET PET differentiation of ring-enhancing brain lesions. *J Nucl Med* 2006;47(5):776–82.
 156. Holzgreve A, Brendel M, Gu S, et al. Monitoring of tumor growth with [18F]-FET PET in a mouse model of glioblastoma: SUV measurements and volumetric approaches. *Front Neurosci* 2016;
 157. Wu I, Wang H, Huso D, Wahl RL. Optimal definition of biological tumor volume using positron emission tomography in an animal model. *EJNMMI Res* 2015;
 158. Piroth MD, Pinkawa M, Holy R, et al. Prognostic value of early [18F]fluoroethyltyrosine positron emission tomography after radiochemotherapy in glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;
 159. Piroth MD, Holy R, Pinkawa M, et al. Prognostic impact of postoperative, pre-irradiation 18F- fluoroethyl-L-tyrosine uptake in glioblastoma patients treated with radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2011;
 160. Suchorska B, Jansen NL, Sosnova M, et al. NI-72 * Correlation of volumetrical analyses derived from 18FET-PET and MRI with outcome in glioblastoma patients. *Neuro Oncol* 2014;
 161. Niyazi M, Geisler J, Siefert A, et al. FET-PET for malignant glioma treatment planning. *Radiother Oncol* 2011;
 162. Niyazi M, Jansen N, Ganswindt U, et al. Re-irradiation in recurrent malignant glioma: Prognostic value of [18F]FET-PET. *J Neurooncol* 2012;
 163. Niyazi M, Schnell O, Suchorska B, et al. FET-PET assessed recurrence pattern after radio-chemotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma is influenced by MGMT methylation status. *Radiother Oncol* 2012;
 164. Niyazi M, Jansen LL, Rottler M, Ganswindt U, Belka C. Recurrence pattern analysis after re-irradiation with bevacizumab in recurrent malignant glioma patients. *Radiat Oncol* 2014;

165. Popp I, Weber WA, Combs SE, Yuh WTC, Grosu AL. Neuroimaging for Radiation Therapy of Brain Tumors. *Top. Magn. Reson. Imaging*. 2019;
166. Dissaux G, Basse V, Schick U, et al. Prognostic value of ¹⁸F-FET PET/CT in newly diagnosed WHO 2016 high-grade glioma. *Medicine (Baltimore)* 2020;
167. Poulsen SH, Urup T, Grunnet K, et al. The prognostic value of FET PET at radiotherapy planning in newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Einteilung der Gliome nach WHO-Klassifikation von 2016 ⁴	5
Tabelle 1.2: Prognostischer Wert von verschiedenen Molekularmarkern bei Gliomen nach WHO-Klassifikation von 2016 ⁴	12
Tabelle 1.3: RANO-Kriterien zur Beurteilung der Verlaufskontrollen bei LGG ⁴⁷	15
Tabelle 1.4: RANO-Kriterien zur Beurteilung der Verlaufskontrollen bei HGG ⁴⁷	16
Tabelle 3.1: Klinische Daten des Patientenkollektivs.....	30
Tabelle 3.2: Volumenanalyse des Patientenkollektivs.....	31
Tabelle 3.3: Progressionsfreie und gesamte Überlebenszeit für Muster 1 – 4.....	40
Tabelle 3.4: Progressionsfreie und gesamte Überlebenszeit für Muster 1 – 4 bei Glioblastompatienten.....	47
Tabelle 3.5: Patientenverteilung nach Volumenmustern anhand T ₂ / ¹⁸ F-FET und Bestrahlungsplanung.....	53
Tabelle 3.6: Patientenverteilung nach Volumenmustern anhand T ₁ / ¹⁸ F-FET und Bestrahlungsplanung.....	53
Tabelle 3.7: Darstellung der mittleren Tumorumfänge anhand MRT T ₁ mit Nekrose und ¹⁸ F-FET-PET.....	56
Tabelle 3.8: Darstellung der mittleren Tumorumfänge anhand MRT T ₁ ohne Nekrose und ¹⁸ F-FET-PET.....	57
Tabelle 3.9: Darstellung der mittleren Tumorumfänge anhand MRT T ₂ und ¹⁸ F-FET-PET.....	59
Tabelle 3.10: Darstellung der mittleren Tumorumfänge anhand MRT T ₂ ohne Ödem und ¹⁸ F-FET-PET.....	60

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Beispiel eines Tumors auf einem MRT T ₂ -Bild.....	24
Abbildung 2.2: Beispiel für VOI ¹⁵⁴	25
Abbildung 2.3: Beispiel eines ¹⁸ F-FET-aufnehmenden Tumors in allen drei Ebenen.....	25
Abbildung 2.4: Beispiel einer Bildfusion im Hybrid Viewer.....	26
Abbildung 3.1: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberlebenszeit für Gruppen WHO II – IV.....	28
Abbildung 3.2: Kaplan-Meier-Kurve, progressionsfreie Zeit für Gruppen WHO II – IV.....	29
Abbildung 3.3: Grafische Darstellung und Beispiel für Muster 1.....	35
Abbildung 3.4: Grafische Darstellung und Beispiel für Muster 2.....	36
Abbildung 3.5: Grafische Darstellung und Beispiel für Muster 3.....	37
Abbildung 3.6: Grafische Darstellung und Beispiel für Muster 4.....	38
Abbildung 3.7: Kaplan-Meier-Kurve, progressionsfreie Zeit für Muster 1 – 4.....	41
Abbildung 3.8: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberlebenszeit für Muster 1 – 4.....	42
Abbildung 3.9: Kaplan-Meier-Kurve, progressionsfreie Zeit für Muster 1 vs. für übrige Muster.....	43
Abbildung 3.10: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberlebenszeit für Muster 1 vs. für übrige Muster.....	44
Abbildung 3.11: Kaplan-Meier-Kurve, progressionsfreie Zeit für Muster 1 – 4 bei Glioblastompatienten.....	48
Abbildung 3.12: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberlebenszeit für Muster 1 – 4 bei Glioblastompatienten.....	49
Abbildung 3.13: Kaplan-Meier-Kurve, progressionsfreie Zeit für Muster 1 vs. für übrige Muster bei Glioblastompatienten.....	50
Abbildung 3.14: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberlebenszeit für Muster 1 vs. für übrige Muster bei Glioblastompatienten.....	51
Abbildung 3.15: Graphische Darstellung der mittleren Tumervolumina anhand MRT T ₁ mit Nekrose und ¹⁸ F-FET-PET.....	56
Abbildung 3.16: Graphische Darstellung der mittleren Tumervolumina anhand MRT T ₁ ohne Nekrose und ¹⁸ F-FET-PET.....	57

Abbildung 3.17: Graphische Darstellung der mittleren Tumervolumina anhand MRT T ₂ und ¹⁸ F-FET-PET.....	59
Abbildung 3.18: Graphische Darstellung der mittleren Tumervolumina anhand MRT T ₂ ohne Ödem und ¹⁸ F-FET-PET.....	60

9. Abkürzungsverzeichnis

3D	Dreidimensional
5-ALA	5-Aminolävulinsäure
ACNU:	Amino-Methylpyrimidin-Methyl-Chlorethyl-Nitroso-Urea, Nimustin
BCNU:	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea, Carmustin
BG:	Background, Hintergrund
BRAF:	Gen für die Kodierung des Proteins namens B-Raf
BTV:	Biological Tumor Volume, Biologisches Tumervolumen
CCNU:	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea, Lomustin
cm	Centimeter, Zentimeter
CT:	Computertomographie
¹¹ C-MET	[¹¹ C]Methionin
¹⁸ F-FET	[¹⁸ F]Fluoro-Ethyl-Tyrosin
¹⁸ F-FLT	[¹⁸ F]Fluor-Thymidin
FDOPA	[¹⁸ F]Fluoro-L-DOPA
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
Gd	Gadolinium
GTV	Gross Total Volume, makroskopisches Tumervolumen (zentrales Zielvolumen)
Gy	Gray
HGG	High Grade Glioma, hochgradiges Gliom
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
keV	Kiloelektronenvolt
kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
LGG	Low Grade Glioma, niedriggradiges Gliom
MBq	Megabecquerel
MGMT	O ⁶ -Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MSP-PCR	Methylation-specific Polymerase Chain Reaction, methylierungsspezifische Polymerase-Kettenreaktion
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation
mm	Millimeter

mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
ns	Nanosekunde
OS	Overall Survival, Gesamtüberlebenszeit
PCV	Chemotherapie mit Procarbazin, CCNU, Vincristin
PET	Positronen-Emissionstomographie
PET-CT	Positronen-Emissionstomographie kombiniert mit Computertomographie
PFS	Progression-free Survival, progressionsfreie Zeit
ROI	Region of Interest, Bereich von Interesse
T	Tesla
TERT	Telomerase Reverse Transcriptase, die reverse Transkriptase der Telomerase
VOI	Volume of Interest, Volumen von Interesse
TAC	time-activity curve, Zeitaktivitätskurve
TBR	tumor-to-brain-ratio, Verhältnis vom Tumor- und gesunden Hirngewebe
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

10. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die zum Entstehen dieser Dissertation beigetragen haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn, sowie meiner Betreuerin, Priv.-Doz. Dr. med. Bogdana Suchorska, für ihre langjährige Begleitung, konstruktive Kritik und geleistete Lehre bedanken.

Ein besonderer Dank geht ebenfalls an Priv.-Doz. Dr. med. Nathalie Albert, die zusammen mit Priv.-Doz. Dr. med. Bogdana Suchorska, im Jahr 2013 unsere Forschungsgruppe – damals mit drei Promovierenden – gegründet und uns in die spannende Welt der Neuroonkologie eingeführt hat. Durch ihren Enthusiasmus, scharfsinnige und weiterführende Ideen und einzigartige Persönlichkeit wurde die ganze Arbeitsgruppe jeden Tag aufs Neue motiviert. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn und Herrn Prof. Dr. med. Peter Bartenstein, die mir die Zusammenarbeit in der interdisziplinären neuroonkologischen Forschungsgruppe sowie die Teilnahme an einem Kongress ermöglichten.

Weiterhin gilt ein spezieller Dank an Herrn Prof. Dr. med. Oliver Bozinov, Priv.-Doz. Dr. med. Marian Neidert und Dr. med. Anne-Katrin Hickmann (Klinik für Neurochirurgie am Kantonsspital St. Gallen) für ihre fachliche Hilfe und großartige Unterstützung.

Zu guter Letzt darf ich nicht die Menschen vergessen, ohne die ich niemals da wäre, wo ich heute bin: meine Familie, die mich immer in meinen Träumen unterstützt und schlussendlich das Medizinstudium in München ermöglicht hat; mein Freund, der mir in der Endspurtphase eine enorme Unterstützung geleistet hat und unserer Tochter für die größte Motivation überhaupt, dieses Kapitel abzuschließen.

Vielen Dank für alles.